

**UNTERSUCHUNGEN ÜBER DEN EINFLUSS
DER INFEKTION MIT EPERYTHROZON SUIS AUF
DAS HÄMOSTASEPOTENTIAL DES SCHWEINES**

GERLINDE PLANK

Disbui. München

1988





Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus der Medizinischen Tierklinik
(Lehrstuhl für Innere Krankheiten der Klauentiere)
der Tierärztlichen Fakultät der Universität München
(Vorstand: Prof. Dr. Dr. h. c. G. DIRKSEN)
Arbeit angefertigt unter der Leitung von
Prof. Dr. H. BERNER

Untersuchungen über den Einfluß der Infektion mit
Eperythrozoon suis auf das Hämostasepotential
des Schweines

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der tiermedizinischen Doktorwürde
der Tierärztlichen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität München

von
GERLINDE PLANK
aus
Kelheim/Do.

München, 1988

Gedruckt mit Genehmigung der Tierärztlichen Fakultät
der Universität München

Dekan: Prof. Dr. M. Rüsse

Referent: Prof. Dr. H. Berner

Korreferent: Prof. Dr. J. Meyer

Tag der Promotion: 26. Februar 1988

FÜR HEINER

INHALTSVERZEICHNIS

Seite

EINLEITUNG	1
SCHRIFTTUM	2
Ätiologische und epizootiologische Aspekte der Eperythrozoonose des Schweines	2
Klinisches Erscheinungsbild der akuten und chronischen Eperythrozoonose des Schweines	3
Hämatologische und klinisch-chemische Befunde bei der Eperythrozoonose des Schweines	4
Immunologische Veränderungen im Verlauf der Eperythrozoonose des Schweines	5
Diagnostik akuter und chronisch-latenter Infektionen mit Eperythrozoon suis	7
Therapeutische und prophylaktische Maßnahmen zur Bekämpfung der Eperythrozoonose des Schweines	8
Physiologischer Ablauf der Hämostase und Fibrinolyse bei Mensch und Tier	10
Vaskuläre Komponente	11
Thrombozytäre Komponente	11
Plasmatische Komponente	12
Physiologischer Ablauf der Fibrinolyse bei Mensch und Tier	16
Labordiagnostische Methoden zur Überprüfung des Hämostase- und Fibrinolysepotentials bei Mensch und Tier	18
Prüfung der Gefäßfunktion	18
Überprüfung von Thrombozytenzahl und -funktion	19

	Seite
überprüfung der plasmatischen Gerinnungskomponente	20
überprüfung des Fibrinolysesystems	24
Hämostase und Fibrinolyse bei der Spezies Schwein - Besonderheiten und faktorielle Einflüsse	25
Einteilung der Hämostasestörungen bei Mensch und Tier	27
Thrombozytäre hämorrhagische Diathesen beim Schwein	27
Thrombozytopenien	27
Thrombozytopathien	30
Kombinierte Formen	31
Koagulopathien beim Schwein	31
Angeborene Bildungsstörungen	32
Erworbene Bildungsstörungen	32
Umsatzstörungen	33
Verbrauchskoagulopathie, disseminierte intravasale Gerinnung und Hyperfibrinolyse	33
Begriffsbestimmung und Einteilung	34
Ätiologie	36
Pathophysiologie	38
Klinische, pathohistologische und laboranalytische Diagnostik	40
Vorkommen der Verbrauchskoagulopathie bei der Spezies Schwein	43
Vaskuläre hämorrhagische Diathesen beim Schwein	43
Hinweise auf Störungen der Hämostase im Zusammenhang mit der Eperythrozoonose des Schweines	45

	Seite
E I G E N E U N T E R S U C H U N G E N	
Material und Methodik	47
Untersuchte Tiere	47
Aufbau der Untersuchungen	47
Durchführung der Untersuchungen	
- Infektion der Tiere mit Eperythrozoon suis	50
- Splenektomie	50
- Anlegen von Venenverweilkathetern	50
- Durchführung der Blutentnahme	50
- Klinische Untersuchung	51
- Therapeutische Maßnahmen	52
- Hämatologische und klinisch-chemische Laboruntersuchungen	52
- Laboranalytische Bestimmungen zur Beurteilung des Hämostasepotentials	54
- Richtigkeitskontrollen der plasmatischen Gerinnungsanalysen	60
Statistische Auswertung der Ergebnisse	60
Ergebnisse	
Ergebnisse der Untersuchungen zur Erstellung von Referenzbereichen	61
Ergebnisse der Untersuchungen an mit Eperythrozoon suis infizierten, nicht splenektomierten Schweinen	62
- Klinische, hämatologische und klinisch-chemische Veränderungen	62
- Veränderungen der Parameter des Hämostasesystems	68

	Seite
Ergebnisse der Untersuchungen an splenektomierten, mit Eperythrozoon suis infizierten Schweinen	75
- Klinische, hämatologische und klinisch-chemische Veränderungen	76
- Veränderungen der Parameter des Hämostasesystems	83
Ergebnisse der Untersuchungen an splenektomierten, nicht mit Eperythrozoon suis infizierten Schweinen	92
- Klinische, hämatologische und klinisch-chemische Veränderungen	92
- Veränderungen der Parameter des Hämostasesystems	96
 DISKUSSION	 102
Vergleich der ermittelten Referenzwerte und -bereiche mit Angaben aus der Literatur	102
Besprechung der Untersuchungsergebnisse im Zusammenhang mit der Eperythrozoonose des Schweines	106
 ZUSAMMENFASSUNG	 121
 SUMMARY	 123
 LITERATURVERZEICHNIS	 125
 TABELLENANHANG	 150
 LEBENS LAUF	 172

Verzeichnis der verwendeten Abkürzungen und Maßeinheiten

I	=	Infektion mit Eperythrozoon suis
S	=	Splenektomie
TnI	=	Tage nach Infektion
TnS	=	Tage nach Splenektomie
n	=	Anzahl der untersuchten Schweine
x	=	Mittelwert
S _x	=	Standardabweichung von den Einzelwerten
S _x	=	Standardabweichung vom Mittelwert
min.	=	niedrigster gemessener Wert
max.	=	höchster gemessener Wert
T _{mo}	=	innere Körpertemperatur morgens (in °C)
T _{mi}	=	innere Körpertemperatur mittags (in °C)
E	=	Erythrozytenzahl (in Mio/ μ l)
Hb	=	Hämoglobinkonzentration (in g/dl)
Hk	=	Hämatokrit (in %)
L	=	Leukozytenzahl (in 1000/ μ l)
EO	=	Zahl der eosinophilen Granulozyten (absolute Zahl/ μ l)
Ep	=	Eperythrozoenbefall der Erythrozyten (befallene Erythrozyten/1000 Erythrozyten)
Gb	=	Gesamtbilirubinkonzentration (in mg/dl)
H	=	Harnstoffkonzentration (in mg/dl)
GLDH	=	Glutamat-Dehydrogenase-Aktivität (in U/l)
AST	=	Aspartat-Aminotransferase-Aktivität (in U/l)
CK	=	Creatin-Kinase-Aktivität (in U/l)
PTT	=	Partielle Thromboplastinzeit (in sec)
TPZ	=	Calcium-Thromboplastinzeit nach Quick (in sec)
HQt	=	Hepato Quick (in sec)
HQr	=	Hepato Quick (in%)
TZ	=	Thrombinzeit (in sec)
Th	=	Thrombozytenzahl (in 1000/ μ l)
Fb	=	Fibrinogenkonzentration (in mg/dl)
TEG	=	Thrombelastogramm
r	=	Reaktionszeit (in min)



k = Gerinnselbildungszeit (in min)
ma = Maximalamplitude (in mm)
EDTA = Äthylendiamintetraessigsäure

E I N L E I T U N G

Im Jahre 1932 wurde im amerikanischen Bundesstaat Illinois von KINSLEY ein bis dahin unbekanntes, mit Ikterus, Anämie und Fieber verlaufendes Krankheitsbild bei Schweinen beobachtet. Aufgrund der zunächst unklaren Ätiologie wurde es, der Symptomatologie entsprechend, als Ikterooanämie bezeichnet. Die Identifizierung des Erregers - Eperythrozoon suis - durch SPLITTER (1950 b) gab der Erkrankung den Namen "Eperythrozoonose".

Erste Berichte über das Auftreten der Eperythrozoonose in Europa stammen aus Italien und Großbritannien.

"Ein Fall von Eperythrozoonose suis mit differentialdiagnostischer Bedeutung bei einem Schweinepestverdacht" - mit diesem Fallbericht machten KORN und MUSSGAY 1968 in Deutschland auf das Krankheitsbild aufmerksam. In einem Schweinebestand aufgetretene, plötzliche Todesfälle hatten aufgrund der ausgeprägten hämorrhagischen Diathesen zunächst den Verdacht auf eine Schweinepestinfektion gelenkt. Die Untersucher konnten jedoch nachweisen, daß dem Krankheitsgeschehen ursächlich eine Infektion mit Eperythrozoon suis zugrunde lag. In der Folgezeit wurde die Eperythrozoonose auch in Deutschland mit zunehmender Häufigkeit diagnostiziert. Sowohl von Seiten des Klinikers als auch des Pathologen wurde wiederholt auf die Beobachtung von Blutungen in verschiedenen Organsystemen hingewiesen. Aus dieser Sicht ist die Eperythrozoonose jener Gruppe von Schweinekrankheiten zuzuordnen, welche bei der Beurteilung hämorrhagischer Diathesen differentialdiagnostische Berücksichtigung finden müssen. Trotz alledem beschränken sich die bisherigen gerinnungsanalytischen Untersuchungen bei an Eperythrozoonose erkrankten Schweinen auf wenige Einzelbefunde.

Ziel der vorliegenden Arbeit war deshalb, festzustellen, ob und in welcher Weise die Infektion mit Eperythrozoon suis das Hämostasesystem des Schweines beeinflußt.

S C H R I F T T U M

ÄTIOLOGISCHE UND EPIZOOTIOLOGISCHE ASPEKTE DER EPERYTHROZOOMOSE DES SCHWEINES

Über die genaue Ätiologie der Erkrankung herrschte lange Zeit Unklarheit. Zwar beobachtete KINSLEY (1932) im Blutaussstrich kokkoide basophile Gebilde auf den Erythrozyten, ordnete diese aber fälschlicherweise den Protozoen zu. Genauere Erkenntnisse erbrachten erst die Untersuchungen von SPLITTER (1950 b). Er stellte einen Befall der roten Blutzellen mit Hämobartonellen-ähnlichen Organismen fest und bezeichnete diese ihrer Lage entsprechend als Eperythrozoen. Heute wird der Erreger der Ordnung Rickettsiales und der Familie der Anaplasmataceae zugeordnet (MAYR et al., 1984).

Die Mechanismen der Erregerübertragung sind bislang nur unvollständig geklärt. BIBERSTEIN et al. (1956) konnten die Erkrankung an drei Monate alten, splenektomierten Schweinen durch Injektion von frischem und tiefgefrorenen, erregerhaltigem Blut experimentell auslösen. Das gehäufte Auftreten von Krankheitsausbrüchen nach Durchführung zootechnischer Maßnahmen in Intensivbetrieben deutet darauf hin, daß der Verschleppung des Erregers durch kontaminiertes Instrumentarium eine bedeutende Rolle zukommt (SPLITTER, 1950 b; HENRY, 1979). In Beständen mit hohem Arthropodenbefall scheint sich die Erkrankung besonders rasch auszubreiten. SPLITTER (1950 b) und HOFFMANN und SAALFELD (1977) erachten deshalb eine Übertragung durch blutsaugende Insekten für wahrscheinlich. Nach SMITH (1986) ist zudem die orale Ansteckung durch kontaminiertes Futter und Trinkwasser wie auch die intrauterine Infektion möglich.

Als Erregerreservoir dürften nach Auffassung von BOLLWAHN (1982) latent infizierte Zuchtsauen die größte Rolle spielen.

KLINISCHES ERSCHEINUNGSBILD DER AKUTEN UND CHRONISCHEN EPERYTHROZONOSE DES SCHWEINES

Nach SMITH (1986) kann die Infektion mit Eperythrozoon suis Schweine aller Altersgruppen betreffen. Bei Muttersauen nimmt sie häufig einen latenten Verlauf. Klinisch manifeste Erkrankungen werden vornehmlich bei Saugferkeln und Läufer Schweinen beobachtet. Besondere Belastungen wie Umstallung, Absetzen, Geburt, Futterumstellung und chronischer Parasitenbefall begünstigen den Ausbruch des Krankheitsgeschehens (BRÖMEL und ZETTL, 1985).

Im akuten Verlauf ist das klinische Bild gekennzeichnet durch plötzlichen Temperaturanstieg bis 42°C, Blässe und ikterische Verfärbung von Haut und Schleimhäuten. Die Tiere zeigen Inappetenz, Apathie und Kurzatmigkeit. Häufig fällt eine gelbliche Verfärbung des Kotes auf (KINSLEY, 1939; ROBB, 1943; SPLITTER, 1950 a, b; SPLITTER und WILLIAMSON, 1950).

Infolge lokaler Mikrozirkulationsstörungen kommt es bevorzugt an Ohrändern und -spitzen zur Ausbildung von Akrozyanosen. Bei schwerem Krankheitsverlauf fallen die betroffenen Bezirke später der Nekrose anheim (BOLLWAHN, 1982). Vom Auftreten linsengroßer Hautblutungen in der entsprechenden Krankheitsphase berichten KORN und MUSSGAY (1968).

Die Morbidität der klinisch manifesten Eperythrozoonose ist gering und liegt in der Regel unter 5 %, die Letalität kann 80 bis 100% betragen (BRÖMEL und ZETTL, 1985).

Nach überstandener hämolytischer Krise bleiben die betroffenen Tiere lange Zeit, vermutlich sogar lebenslang, Träger der Infektion.

Erregerabwehr- und Vermehrung stehen dabei im Gleichgewicht

(SMITH, 1975). Zur Ausbildung einer dauerhaften Immunität kommt es nicht, so daß Neuausbrüche jederzeit möglich sind (SPLITTER, 1950 b; BOLLWAHN, 1982). Chronische Infektionen erhöhen die Infektionsanfälligkeit und Sterblichkeitsrate bei Saugferkeln und mindern die Gewichtszunahmen in der Mastperiode (ZINN und JESSE, 1982; ZINN et al., 1983). Bei Zuchtsauen ist mit Gewichtsverlust und Fruchtbarkeitsstörungen zu rechnen (HENRY, 1979; BROWNBAC, 1981). BOLLWAHN (1982) beobachtete bei

chronisch infizierten Schweinen petechiale und ekchymotische Blutungen sowie Urtikaria-ähnliche Veränderungen der Haut.

HÄMATOLOGISCHE UND KLINISCH-CHEMISCHE BEFUNDE BEI DER EPERYTHROZONOSE DES SCHWEINES

Frisch entnommenes, ungerinnbar gemachtes Blut von Schweinen im akuten eperythrozoonotischen Anfall erscheint wässrig und lackfarben (BOLLWAHN, 1982). Nach Abkühlung zeigt es eine charakteristische Mikroagglutination, welche bei 25°C und 4°C am stärksten ausgeprägt ist und sich bei Wiedererwärmen der Blutprobe auf 37°C als reversibel erweist (ZACHARY und SMITH, 1985).

Art und Ausmaß der Veränderungen des roten Blutbildes sind von diagnostischer wie prognostischer Aussagekraft. SPLITTER (1950 b) beobachtete an splenektomierten, künstlich mit Eperythrozoon infizierten Schweinen innerhalb von 3 Tagen nach dem Temperaturanstieg ein Absinken der Erythrozytenzahl auf 1-2 Mio/ μ l, des Hämoglobingehaltes auf 2 - 4 g/dl und des Hämatokritwertes auf 4-7 %. Die Blutsenkungsgeschwindigkeit war mit 75 mm/min bzw. 85 mm/5min stark erhöht. ZACHARY und SMITH (1985) stellten im Rahmen einer Verlaufsstudie an splenektomierten Schweinen mit experimentell erzeugter Eperythrozoonose einen zweiphasigen Abfall der Parameter des roten Blutbildes fest. Der initialen, zeitlich mit dem Stadium der Rickettsiämie korrelierten anämischen Phase folgte ein weiterer progredienter Abfall der Erythrozyten bis zum 35. Tag post infectionem. Elektronenmikroskopische Messungen (POSPISCHIL und HOFFMANN, 1982) und die Untersuchung der mittleren erythrozytären Hämoglobinkonzentration (HALFMANN, 1983) beweisen den normozytären und normochromen Charakter der sich ereignenden Anämie.

Bezüglich der Veränderung des weißen Blutbildes sind die Untersuchungsergebnisse nicht einheitlich. SPLITTER (1950 b) stellte nur vereinzelt eine Leukozytose während der akuten Anfallsphase fest. Bei der Mehrzahl der untersuchten Tiere blieb die Zahl der weißen Blutzellen im Normbereich. KORN und MUSSGAY (1968) beobachteten sowohl ausgeprägte

Leukozytosen (bis zu 58 000 Leukozyten/ μ l) als auch Leukopenien (weniger als 8000 Leukozyten/ μ l). Nach BOLLWAHN (1982) verändert sich das weiße Blutbild im Sinne einer neutrophilen Leukozytose.

Die Ausbildung der Anämie in der akuten Krankheitsphase geht mit einer Erhöhung des Bilirubingehaltes im Serum einher (HOFFMANN et al., 1981; HALFMANN, 1983), welche zeitlich mit dem akuten Stadium der Rickettsiämie korreliert ist (ZACHARY, 1982; ZACHARY und SMITH, 1985). Ausschlaggebend ist eine Erhöhung des indirekten Bilirubins, das auf ein Mehrfaches der Norm ansteigt und auf das Vorliegen eines prähepatischen Ikterus hinweist (BOLLWAHN, 1982).

IMMUNOLOGISCHE VERÄNDERUNGEN IM VERLAUF DER EPERYTHROZONOSE DES SCHWEINES

Im Gegensatz zur Mehrzahl der bakteriellen und viralen Infektionskrankheiten kommt es im Verlauf der Eperythrozoonose nicht zur Ausbildung einer erregerspezifischen Immunität (BOLLWAHN, 1982). Nach Untersuchungen von POSPISCHIL und HOFFMANN (1982) erfolgt die Abwehr des Erregers mittels Phagozytose durch Zellen des retikuloendothelialen Systems.

Die beobachtete Spontanagglutination und das gleichzeitige Auftreten von Akrozyanosen und -nekrosen gaben KREIER und RISTIC (1968) Anlaß zu der Vermutung, daß die Infektion mit Eperythrozoon suis zur Ausbildung antierythrozytärer Antikörper führt. Tatsächlich gelang es HOFFMANN et al. (1981), mit Hilfe des direkten Antiglobulintestes Immunglobuline auf der Erythrozytenmembran nachzuweisen. Der indirekte Test bestätigte das Vorkommen von Autoantikörpern im Serum infizierter Tiere. Beide Reaktionen waren temperaturabhängig und fielen bei 4°C und 20°C positiv, bei 37°C dagegen negativ aus. Die betreffenden Immunglobuline wiesen hämagglutinierende und hämolysierende Eigenschaften auf. Die Untersucher ordneten die gefundenen Antikörper den Kälteglobulinen und die Eperythrozoonose entsprechend den autoimmunhämolytischen Anämien zu. ULRICH (1980) und ZACHARY (1982) gelang es, die Kälteantikörper als Immunglobuline der Klasse M zu identifizieren.

Genauere Untersuchungen über das Wesen immunologisch bedingter Erythropenien liegen aus der Humanmedizin vor. Voraussetzung für die Bildung von Antikörpern gegen körpereigene Strukturen ist eine Störung der in der Embryonalzeit erworbenen Selbsttoleranz. Nach GEHRMANN (1969) und DA SILVA (1979) können dafür folgende Mechanismen verantwortlich sein:

1. eine primär Änderung der Antigeneigenschaften der Erythrozyten durch physikalische, chemische oder biologische Einflüsse
2. eine primäre Störung des Immunsystems bei normaler Antigeneigenschaft der Erythrozyten
3. die Kombination beider Vorgänge

HOFFMANN et al. (1981) weisen aufgrund der übereinstimmenden klinischen und immunologischen Befunde auf die Ähnlichkeit des Krankheitsbildes mit der Kälteagglutininkrankheit des Menschen hin. Diese ist als akute und chronische Verlaufsform bekannt. Während hier die Ätiologie der chronischen Form weitgehend unbekannt ist, wird das akute Krankheitsbild mit vorangehenden Mykoplasmen- und Virusinfekten in Zusammenhang gebracht (BEGEMANN, 1982). Als pathogenetisches Prinzip sehen verschiedene Autoren (KOSTINAS und CANTOW, 1966; LEDDY und SWISHER, 1978) eine infektionsbedingte Schädigung und Antigenisierung der Erythrozytenmembran an. Nach Auffassung von ZACHARY und SMITH (1985) ist ein analoger Mechanismus für die Autoimmunisierung im Verlauf der porcinen Eperythrozoonose verantwortlich. Die von den Untersuchern festgestellte initiale, zeitlich mit der Rickettsiämie korrelierte Anämie führen sie auf eine erregerrinduzierte Phagozytose und Lyse der roten Blutzellen zurück. Für die spätere, schwere Anämie, die erst am 32. Tag post infectionem und gleichzeitig mit dem IgM - Titer ihr Maximum erreicht, ist ihrer Meinung nach eine komplementaktivierende Bindung zwischen Kälteagglutininen und Erythrozyten in den peripheren Blutgefäßen ausschlaggebend. Die Komplementfragmente sollen auch bei Rückkehr des Blutes in den zentralen Kreislauf an die Erythrozytenmembran gebunden bleiben und eine erhöhte phagozytäre Elimination zirkulierender roter Blutzellen bewirken.

DIAGNOSTIK AKUTER UND CHRONISCH-LATENTER INFEKTIONEN MIT EPERYTHROZON SUIIS

Im Stadium der akuten, fieberhaft verlaufenden Phase der Eperythrozoonose sind die klinischen und hämatologischen Befunde diagnostisch richtungsweisend. Zu diesem Zeitpunkt läßt sich der Erreger mit großer Sicherheit im Blutausstrich nachweisen. Dafür eignen sich besonders die Färbungen nach Giemsa (SMITH, 1986; THIEL, 1983), Wright (HOFFMANN und SAALFELD, 1977; POSPISCHIL und HOFFMANN, 1982) und Pappenheim (KORN und MUSSGAY, 1968). Die Eperythrozoen stellen sich als basophile, 0,8 - 2 µm große, ringförmige, kokkoide oder stäbchenartige Gebilde auf und zwischen den Erythrozyten dar (HOFFMANN und SAALFELD, 1977).

Besonders im Rahmen der Bestandsdiagnostik kann die pathologisch-anatomische Untersuchung verendeter Tiere einen wesentlichen Beitrag zur Abklärung des Krankheitsgeschehens leisten. Das Sektionsbild ist im Falle akuter Eperythrozoonose gekennzeichnet durch Blässe des gesamten Tierkörpers (KINSLEY, 1932), Gelbfärbung von Subkutis, Faszien und Serosen (QUIN, 1938), pulpöse Milzschwellung (THIEL, 1983) und die gelatinöse Eindickung des Gallenblaseninhaltes (SPLITTER, 1950 b). KORN und MUSSGAY (1968) beobachteten eine verminderte Gerinnungsfähigkeit des Blutes und stellten petechiale und sugillatorische Hämorrhagien in Magen, Dünn- und Dickdarm, Blase, Nierenbecken, Gallenblase, am Kehlkopf, im Pankreas und auf der Lungenserosa fest. Auch andere Autoren berichten über das Auftreten von Blutungen in Lunge, Herz, Nieren (KINSLEY, 1932), Leber (CAMPBELL, 1945) und Harnblase (FOOTE et al., 1951). Aus gelblicher Flüssigkeit bestehende Ergüsse in Herzbeutel, Brust- und Bauchhöhle fand ROBB (1943) bei der Sektion chronisch erkrankter Tiere.

Pathohistologisch dominieren zentrolobuläre Nekrosen der Leberläppchen sowie umfangreiche Hämosiderinablagerungen in den Kupfferschen Sternzellen der Leber, im Mesangium der Nierenglomerula und in den Retikulumzellen der Milzpulpa (THIEL, 1983).

Latente Infektionen mit Eperythrozoon suis sind schwer diagnostizierbar. Wegen der geringen Erregerzahl im Blut ist der direkte Nachweis im gefärbten Ausstrich in vielen Fällen nicht möglich (SMITH, 1974). Unbefriedigend sind auch die bislang zur Verfügung stehenden

serologischen Nachweisverfahren. Die Komplementbindungsreaktion zeigt nach den Untersuchungen von Splitter (1958) nur bei klinisch manifester Eperythrozoonose ein positives Ergebnis. Subklinische Infektionen werden dagegen mit diesem Test nicht erfaßt. Eine höhere Empfindlichkeit weist der von SMITH und RAHN (1975) entwickelte indirekte Hämagglutinationstest auf. Seine Anwendbarkeit in der Routinediagnostik ist wegen des hohen praktischen Aufwandes und der geringen Reproduzierbarkeit begrenzt. Zum Nachweis antierythrozytärer Antikörper dient der indirekte Antiglobulintest (HOFFMANN et al., 1981), doch ist auch hier ein positives Testergebnis nur in zeitlicher Korrelation zur akuten Krankheitsphase zu erwarten.

Die sicherste Methode zur Aufdeckung latenter Infektionen mit Eperythrozoon suis stellt die Übertragung von Vollblut auf splenektomierte Ferkel oder Läufer Schweine dar. Letztere zeigen nach einer Inkubationszeit von 6 - 8 Tagen die klinischen Zeichen der akuten Eperythrozoonose (BOLLWAHN, 1982).

THERAPEUTISCHE UND PROPHYLAKTISCHE MASSNAHMEN ZUR BEKÄMPFUNG DER EPERYTHROZOOSE DES SCHWEINES

Die Bekämpfung der Eperythrozoonose als Bestandsproblem bereitet gegenwärtig noch große Probleme. Obwohl rechtzeitige und gezielte Therapiemaßnahmen bei akuten Krankheitsausbrüchen größere Verluste verhindern helfen, ist mit den bislang zur Verfügung stehenden Medikamenten keine Erregerfreiheit zu erzielen (BOLLWAHN, 1982; HALFMANN, 1983).

HALFMANN (1983) prüfte in einer Vergleichsstudie den therapeutischen Effekt von Chloramphenicol, Chloroquin, Arsanilsäure und verschiedenen Tetrazyklinverbindungen. Im akuten Krankheitsstadium erwies sich dabei Oxytetrazyklin als die am besten wirksame Substanz. Bereits nach einmaliger intramuskulärer Applikation in einer Dosierung von 20 mg/kg KG war eine deutliche klinische Besserung und eine Verminderung des Erregers im Blutaussstrich zu verzeichnen. Auch SMITH (1986), BOLLWAHN (1982) und andere Autoren berichten über gute Erfolge beim

Einsatz von Tetrazyklinen. In Muttersauenherden kann nach Auffassung von SCHWEIGHARDT et al. (1986) die perorale Applikation von Oxytetracyclin 3 Tage vor bis 3 Tage nach der Geburt ein Aufflammen der Infektion und die damit verbundenen puerperalen Störungen verhindern. In mit Eperythrozoon suis infizierten Ferkelerzeugerbetrieben hat sich außerdem die kombinierte perorale und parenterale Oxytetracyclinapplikation an neugeborene Ferkel in den ersten Lebenstagen als wirksame prophylaktische Maßnahme erwiesen (HOFFMANN und SAALFELD, 1977).

Arsenverbindungen finden erfolgreichen therapeutischen Einsatz bei Trypanosomeninfektionen des Menschen (KUSCHINSKY et al., 1987) und bei der Hämabartonellose der Hauskatze (SAUERWEIN und GRABNER, 1982). SPLITTER (1950 c) beobachtete nach intravenöser Applikation von Neocarsphenamin an Schweine im akuten eperythrozoonotischen Anfall einen deutlichen Rückgang der Erregerzahl im Blutaussstrich. SMITH (1986) verabreichte Arsanilsäure als orale Dauermedikation an splenektomierte, im indirekten Hämagglutinationstest positiv reagierende Schweine. Nach der Behandlung war die serologische Untersuchung negativ. Die Untersuchungen von HALFMANN (1983) zeigten dagegen, daß die orale Verabreichung von Arsaniläure weder zur Unterdrückung akuter Eperythrozoonoseanfälle noch zur Elimination latenter Infektionen führt.

Da bislang keine Vakzine zum Schutz gegen den Erreger zur Verfügung steht, kommt den betriebstechnischen Maßnahmen zur Verhinderung der Erregereinschleppung und -verbreitung eine große prophylaktische Bedeutung zu. Der Zukauf von Schweinen sollte nur aus Eperythrozoonose-unverdächtigen Betrieben erfolgen (SMITH, 1986). Der Verbreitung des Erregers durch Blutbestandteile wirkt die konsequente Bekämpfung von Ektoparasiten und die Beachtung der nötigen Hygiene bei der Durchführung blutiger Eingriffe entgegen (HIEPE, 1987).

PHYSIOLOGISCHER ABLAUF DER HÄMOSTASE BEI MENSCH UND TIER

Thrombogenese und Fibrinolyse stellen komplexe, aufeinander abgestimmte Schutzfunktionen des Körpers dar, welche durch ihr feinreguliertes Zusammenspiel unter Erhaltung der Gefäßdurchgängigkeit größere Blutverluste verhindern (FORTH und RUMMEL, 1987). Schon unter physiologischen Bedingungen findet in geringem Umfang ein permanenter intravasaler Umsatz von Gerinnungsfaktoren und Thrombozyten statt. Für diesen Gleichgewichtszustand zwischen "physiologisch latenter Gerinnung und Fibrinolyse" prägten LASCH und ROKA (1953) den Begriff "Eukoagulabilität".

Der im folgenden geschilderte Ablauf von Hämostase und Fibrinolyse stimmt prinzipiell bei Mensch und Tier überein (MACFARLANE und ROBB-SMITH, 1961). Das hämostatische Potential variiert von Spezies zu Spezies und ist von der Aktivität der thrombusbildenden Komponenten abhängig (STORMOKEN, 1957; OSBALDISTON et al., 1970). DE NICOLA (1959) spricht in diesem Zusammenhang von hypo- und hyperkoagulatorischen Spezies, wobei das Schwein nach KÖSTERING et al. (1983) der zuletzt genannten Gruppe zuzuordnen ist.

Bei der Eröffnung von Blutgefäßen werden folgende Funktionsbereiche der Hämostase aktiviert:

1. Vaskuläre Komponente
2. Thrombozytäre Komponente
3. Plasmatische Komponente

Da die drei Komponenten im Ablauf der Blutstillung funktionell ineinandergreifen, können sie sich gegenseitig nur unvollständig ersetzen. Ist daher ein Funktionsbereich gestört, so ist in jedem Fall eine Beeinträchtigung der Blutstillung zu erwarten (GERSMAYER und YASARGIL, 1978).

Vaskuläre Komponente

Jede Verletzung der Blutgefäßwand geht mit der Freisetzung vasoaktiver Substanzen (Katecholamine, Serotonin) einher, die über eine neurohumoral gesteuerte Aktivierung der glatten Gefäßwandmuskulatur zu lokaler Vasokonstriktion führen (BEGEMANN, 1982). Die sich anschließende Retraktion und Invagination der verletzten Gefäßenden leistet einen weiteren Beitrag zur Verhinderung größerer Blutverluste. In diesem Sinne wirken auch die Verlangsamung und Umorientierung des Blutstromes und die damit verbundene Minderdurchblutung des verletzten Gewebsbereiches (OHLER, 1973).

Der durch den Gefäßwanddefekt hergestellte Kontakt mit Fremdoberflächen thrombogener Wirkung (Basalmembran, Kollagen, Mikrofibrillen) führt zur Anheftung (Adhäsion) der Blutplättchen an der Gefäßwand (BAUMGARTNER, 1974). Dieser Vorgang wird durch die im Verletzungsbereich entstehenden Turbulenzen gefördert und dauert solange an, bis der entstehende Thrombozytenpfropf den Defekt vorläufig abgedichtet hat (BEGEMANN, 1982).

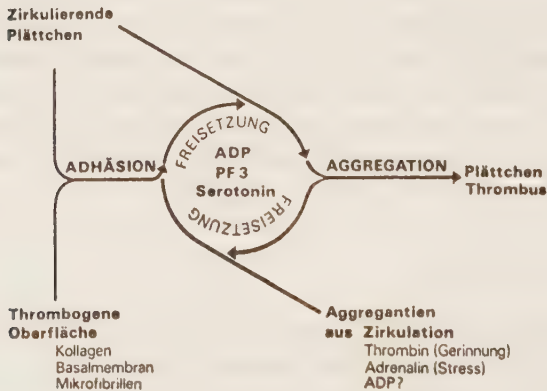
Thrombozytäre Komponente

Durch die Adhäsion an der Gefäßwand erfahren die Thrombozyten eine Formveränderung. Diese geht mit der Freisetzung von Substanzen einher, welche die weitere Anlagerung (Aggregation) von Blutplättchen begünstigen. Die größte Rolle spielen dabei Serotonin und Adenosindiphosphat (BORN, 1966; SPAET und ZUCKER, 1964). Die aggregierten Thrombozyten reagieren ihrerseits mit Freisetzung, sodaß eine Kettenreaktion in Gang gesetzt wird (siehe Abb. 1).

Der zunächst noch reversible Plättchenaggregat ("weißer Thrombus") erfährt im weiteren Verlauf funktionelle und morphologische Veränderungen, welche unter dem Begriff "visköse Metamorphose" zusammengefaßt werden (MACFARLANE und ROBB-SMITH, 1961). Dem Prozeß wird ursächlich eine enzymatische Umsetzung des kontraktilen Plättchenproteins zugrundegelegt (BEGEMANN, 1982). Der Strukturverlust macht die Aggregation irreversibel und führt zur Freisetzung der Thrombozytenfaktoren 2, 3 und 4 (REMMELE und LOEW, 1973). Der Faktor 3 (Phospholipide) führt zusammen

mit dem "intrinsic system" der plasmatischen Gerinnung zur Bildung von Thrombin. Letzteres fördert rückwirkend das Andauern der Plättchenaggregation und sorgt gleichzeitig für die Ausbildung eines stabilen Fibrinnetzes, das die Grundstruktur des endgültigen, "gemischten Thrombus" bildet. Unter dem Einfluß des kontraktilen Plättchenproteins Thrombosthenin retrahiert sich der Blutpfropf und erhält so seine endgültige Festigkeit (BEGEMANN, 1982).

Abb. 1: Vereinfachtes Schema des Mechanismus der Plättchenadhäsion und -aggregation (nach BAUMGARTNER, 1974)



Zeichenerklärung:

ADP = Adenosintriphosphat

PF 3 = Plättchenfaktor 3

Plasmatische Komponente

Die plasmatische Gerinnung ist ein komplexer, enzymatisch gesteuerter Vorgang, dessen Resultat die thrombingesteuerte Bildung von polymerisiertem Fibrin aus der löslichen Vorstufe Fibrinogen darstellt (FELDMAN et al., 1986). Thrombin entsteht seinerseits aus der Vorstufe

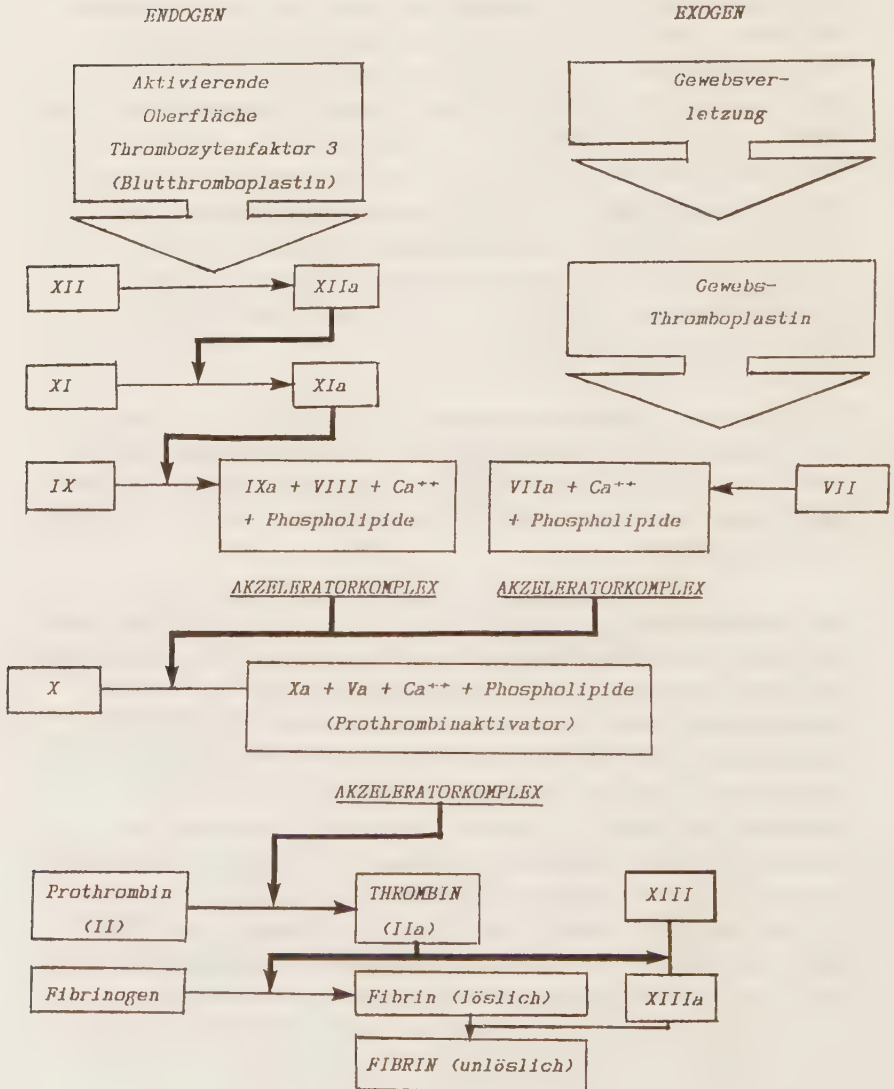
Prothrombin unter Einwirkung entsprechender Aktivatoren aus Blut und Gewebe.

Dieses von MORAWITZ (1905) aufgestellte Schema des Gerinnungsablaufes, das in seinen Grundsätzen noch heute Gültigkeit besitzt, wurde von MACFARLANE (1964) erweitert. Er ordnete die verschiedenen, am Reaktionsablauf beteiligten Substanzen einem "Kaskadensystem" zu. Nach seiner Vorstellung werden dabei die einzelnen Faktoren in einer festgesetzten Sequenz aus ihren Vorstufen aktiviert, wobei das Substrat der vorangehenden Reaktion jeweils die darauffolgende Umsetzung enzymatisch katalysiert. Dieses Enzymkaskadenmodell, das von DAVIE und RATNOFF (1964) sehr treffend auch als "Wasserfallsequenz der Blutgerinnung" bezeichnet wurde, hat sich im klinischen Gebrauch allgemein durchgesetzt (siehe Abb. 2).

Die Bildung von Prothrombinaktivatoren ist grundsätzlich auf zwei verschiedenen Wegen möglich. Je nachdem, ob die auslösenden Faktoren inner- oder außerhalb des Gefäßsystems lokalisiert sind, unterscheidet man zwischen endogenem ("intrinsic") und exogenem ("extrinsic") System (DAVIE und RATNOFF, 1964).

Der endogene Weg der Gerinnung wird durch eine Änderung der sterischen Anordnung des Hagemannfaktors (Faktor XII) bei Kontakt mit aktivierenden Oberflächen gestartet. Als solche wirken Endotheldefekte, Kollagen, Basalmembranstrukturen, aber auch Phospholipide aus Thrombozyten und Erythrozyten (FORTH und RUMMEL, 1987). Der aktive Faktor XIIa katalysiert die Umsetzung von Faktor XI (Plasma Thromboplastin Antecedent) zu Faktor XIa. Letzterer führt unter Anwesenheit von Calciumionen Faktor IX (Plasma Thromboplastin Component) in seine reaktive Form über (GERSMAYER und YASARGIL, 1978). Zusammen mit Faktor VIII (Antihämophiler Faktor), Calciumionen und Phospholipiden bildet Faktor IXa einen Akzeleratorkomplex, welcher die Aktivierung des Schlüsselenzyms Faktor X (Stuart-Faktor) katalysiert (ZIMMERMANN, 1978).

Abb. 2: Gerinnungsschema in Anlehnung an die "Kaskadentheorie" (aus: BOEHRINGER, 1980), ergänzt nach DAVIE und RATNOFF (1964) und ZIMMERMANN (1978):



Das exogene System wird unter dem Einfluß von Gewebsthromboplastin (Faktor III) gestartet. Dieses Lipoprotein wird bei der Zerstörung von Gewebszellen aus dem endoplasmatischen Retikulum freigesetzt und steuert die Aktivierung von Faktor VII (Serum Prothrombin Conversion Accelerator). Faktor VIIa bildet zusammen mit Phospholipiden und Calcium den Akzeleratorkomplex des exogenen Systems für die Faktor-X-Aktivierung (ZIMMERMANN, 1978; FORTH und RUMMEL, 1987).

Den Phospholipiden kommt nach neueren Erkenntnissen im exogenen wie im endogenen System die Rolle einer Trägermatrix zu, auf deren Oberfläche die gebundenen Gerinnungsfaktoren miteinander reagieren (FORTH und RUMMEL, 1987).

Auf der Stufe der Faktor-X-Aktivierung laufen die beiden Systeme ineinander. Faktor Xa bildet zusammen mit Calciumionen, Phospholipiden und der aktiven Form von Faktor V (Plasma Accelerator Globulin) einen neuen Akzeleratorkomplex, welcher die prothrombinaktivierende Wirkung von Faktor Xa um das 1000fache beschleunigt (MILESTONE, 1964). Das aus seiner Vorstufe entstehende Thrombin katalysiert die letzte und entscheidende Stufe der Kaskade, die Umsetzung von Fibrinogen in Fibrin.

Die zunächst entstehenden Fibrinmonomere polymerisieren unter dem Einfluß elektrostatischer Kräfte zu einem löslichen Fibrinnetz (Fibrin S = 'soluble fibrin') (GAFFNEY, 1977). Der durch Thrombin aktivierte Faktor XIIIa (fibrinstabilisierender Faktor) stabilisiert das Fibringerinnsel zu einem unlöslichen Netz (Fibrin I = fibrin insoluble) (RASCHE, 1975).

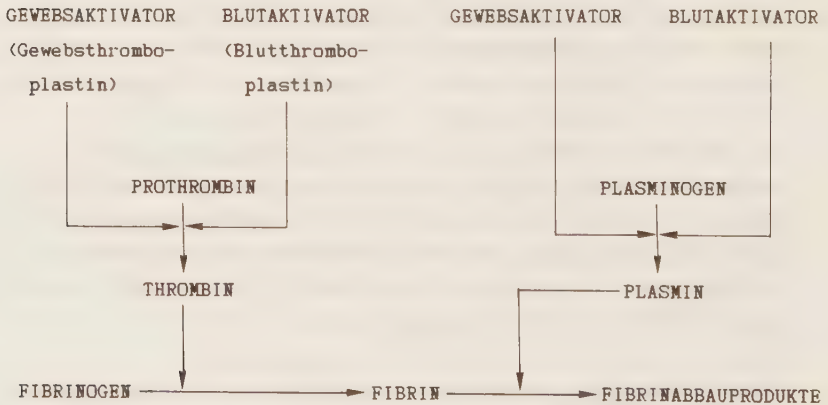
Die Regulierung des plasmatischen Gerinnungsablaufes erfolgt durch verschiedene, gegen einzelne Aktivierungsprodukte gerichtete Hemmstoffe (LASCH et al., 1975). Von besonderer Bedeutung ist der Heparin-Co-Faktor Antithrombin III. Das in der Leber synthetisierte Plasmaglobulin entfaltet seine antikoagulatorische Wirkung erst nach Reaktion mit Heparin (FORTH und RUMMEL, 1987). Der entstandene Komplex hemmt die Aktivierung der Faktoren IX und X und die thrombinkatalysierte Umsetzung von Fibrinogen zu Fibrin (BEGEMANN, 1982). Als Antithrombine wirken auch

die im Verlauf der Fibrinolyse entstehenden Fibrinogen- und Fibrin-spaltprodukte (CHESTERMAN, 1975).

PHYSIOLOGISCHER ABLAUF DER FIBRINOLYSE BEI MENSCH UND TIER

Mit der Blutstillung sehr eng gekoppelt ist das Fibrinolysesystem, das bei jedem hämostatischen Prozeß eine Aktivitätssteigerung erfährt. Seine Aufgabe ist es, einer Eskalation von Gerinnungsvorgängen vorzubeugen und die Rekanalisation bereits thrombosierter Gefäße einzuleiten (OHLER, 1973). Aktivierung und Reaktionsablauf von Gerinnung und Fibrinolyse zeigen deutliche Parallelen (siehe Abb. 3).

Abb. 3: Funktionelle Parallelen von Gerinnungs- und Fibrinolysesystem (nach LASCH et al., 1975)



CHRISTENSEN und MACLEOD gelang es 1945, die Protease Plasmin als den zentralen Wirkstoff der Fibrinolyse zu identifizieren. Das Enzym entsteht aus seiner im Blut gelösten Vorstufe, dem Plasminogen, unter Einwirkung verschiedener Aktivatoren. Letztere kommen im Blut und in

verschiedenen Gewebszellen, ferner in bestimmten Körperflüssigkeiten und Bakterienarten vor (KERNOFF und MACNICOL, 1977). Der Blutaktivator wird unter Einwirkung leukozytärer und bakterieller Kinasen gebildet (LASCH et al., 1975). Faktor XIIa wirkt bei der Plasminogenaktivierung mit dem Blutaktivator zusammen und stellt dadurch eine Verbindung zwischen Gerinnungs- und Fibrinolyseaktivierung her (KAPLAN UND AUSTEN, 1972). Direkt am Plasminogen angreifende Gewebsaktivatoren sind im Gefäßendothel ("vaskulärer Aktivator"), in den Harnwegsepithelien (Urokinase) (FORTH und RUNNEL, 1987) sowie in Uterus, Prostata und Lunge lokalisiert (LASCH et al., 1975).

Plasmin selbst besitzt zwar eine hohe Substratspezifität für Fibrin, vermag aber auch Fibrinogen, Prothrombin, Komplementfaktoren, die Gerinnungsfaktoren V, VIII, IX und XI und andere Plasmaproteine zu spalten. Eine überschießende Fibrinolyseaktivierung kann somit selbst wieder Auslöser von Gerinnungsstörungen sein (KERNOFF und MACNICOL, 1977; BICK, 1978).

Den als Endprodukte der plasmingesteuerten Fibrinolyse entstehenden Fibrinogen- und Fibrinospaltprodukten kommt eine besondere Bedeutung für die Regulierung der Hämostase zu. Nach Ansicht von CHESTERMAN (1975) basiert ihre antikoagulatorische Wirkung auf:

1. einer Hemmung der Thrombinwirkung
2. einer Hemmung der Fibrinpolymerisation und -stabilisierung durch Komplexbildung mit Fibrinogen und Fibrinmonomeren
3. einer Schädigung und damit verbundenen Aggregationsstörung der Thrombozyten

Die fibrinolytische Aktivität wird durch eine Reihe von Inhibitoren reguliert. Die entsprechenden Substanzen entfalten ihre hemmende Wirkung durch die Bildung von enzymatisch inaktiven Komplexen mit Plasmin (KERNOFF und MACNICOL, 1977). Von den mittlerweile fünf bekannten Antiplasminen haben das α_1 -Antiplasmin und das α_2 -Makroglobulin die größte Bedeutung (BEGEMANN, 1982).

LABORDIAGNOSTISCHE METHODEN ZUR ÜBERPRÜFUNG DES HÄMOSTASE- UND FIBRINOLYSEPOTENTIALS BEI MENSCH UND TIER

Zur Einleitung gezielter therapeutischer Maßnahmen beim Auftreten hämorrhagischer Diathesen ist die Klärung von Ätiologie und Pathogenese der Hämostasestörung unabdingbar. Die klinische Symptomatik erlaubt dabei nur eine grobe Klassifizierung, die genaue Lokalisation des Defektes bedarf der Absicherung durch entsprechende Laboranalysen (OHLER, 1973).

Für die Tiermedizin ergeben sich gewisse Schwierigkeiten aus der Tatsache, daß die sich im Handel befindenden Reagenzien zur Durchführung von Gerinnungstests in aller Regel auf die Verwendung von Humanplasma abgestimmt sind. GREENE et al. (1981) weisen in diesem Zusammenhang darauf hin, daß die optimalen Reaktionsbedingungen zwischen Mensch und Tier wie auch zwischen den verschiedenen Spezies variieren. Darüber hinaus werden die Ergebnisse nicht unwesentlich von Art der verwendeten Reagenzien, Methodik der Durchführung und individueller Arbeitsweise beeinflusst. Daraus ergibt sich für jedes Labor die Notwendigkeit der Erstellung spezies- und methodenspezifischer Referenzbereiche.

Für die im physiologischen Ablauf der Hämostase zusammenwirkenden Komponenten wie auch für das fibrinolytische System stehen spezielle Funktionstests zur Verfügung. Im folgenden soll ein kurzer Überblick über die routinemäßig gebräuchlichen Untersuchungen und deren diagnostische Aussagekraft gegeben werden:

Prüfung der Gefäßfunktion

Vaskulär bedingte hämorrhagische Diathesen können durch Überprüfung der Kapillarresistenz diagnostiziert werden:

Beim Stauungsversuch (RUMPEL-LEEDE-Test) wird der intrakapilläre Druck durch fünfminütiges Abbinden einer Gliedmaße erhöht. Auf diese Weise provozierbare petechiale Blutungen werden als Hinweis auf eine Schädigung der Gefäßwand gewertet (BEGEMANN, 1982). KRAFT und DÜRR (1981) empfehlen, beim Tier wegen der Behaarung bzw. Pigmentierung der Haut den Test an Zunge oder Lippen durchzuführen.

Bei der Saugglockenmethode wird an einem umschriebenen Hautbezirk ein Vakuum erzeugt. Die Beurteilung erfolgt nach drei Minuten und analog dem Stauungsversuch (BEGEMANN, 1982).

Über die Prüfung der Kapillarresistenz beim Schwein fanden sich in der gesichteten Literatur keine Angaben.

Überprüfung von Thrombozytenzahl und -funktion

Die thrombozytäre Komponente der Hämostase kann durch eine Veränderung der Plättchenzahl und/oder -funktion gestört sein.

Die Bestimmung der Thrombozytenzahl ist auf indirektem und direktem Wege möglich (LASCH et al., 1975; HALLMANN, 1980):

Indirekte Zählung (Fonimethode):

Im nach PAPPENHEIM oder GIEMSA gefärbten Blutaussstrich wird die Thrombozytenzahl pro 1000 Erythrozyten bestimmt. Die Berechnung des absoluten Wertes pro Volumeneinheit erfolgt mit Hilfe der Gesamt-erythrozytenzahl.

Direkte Zählung:

Die Plättchenzahl wird mikroskopisch mit Hilfe einer Zählkammer oder an einem elektronischen Blutkörperchenzählgerät bestimmt.

Wegen der Unabhängigkeit von der Gesamterthrozytenzahl liefert die direkte Methode nach Auffassung von KRAFT und DÜRR (1981) besser reproduzierbare Ergebnisse.

Aus Thrombozytopathien resultierende Hämostasestörungen können durch spezielle Plättchenfunktionstests abgeklärt werden. Diese umfassen die Prüfung der Adhäsivität, Aggregation, Agglutination, Retraktivität, Ausbreitungstendenz und Überlebenszeit der Thrombozyten (LASCH et al., 1975; BEGEMANN, 1982). Abgesehen vom Ausbreitungstest ist für die Auswertung der genannten Untersuchungen die gleichzeitige Kenntnis der Gesamtplättchenzahl erforderlich (BEGEMANN, 1982).

Überprüfung der plasmatischen Gerinnungskomponente

Zur Überprüfung der plasmatischen Komponente der Hämostase stehen zwei Gruppen von labordiagnostischen Untersuchungen zur Verfügung (LASCH und HEENE, 1968):

1. Global- oder Suchtests
2. Aktivitätsbestimmung einzelner Gerinnungsfaktoren

Unter den Globaltests besitzen die Partielle Thromboplastinzeit, die Thromboplastinzeit nach QUICK (1935) und die Thrombinzeit die größte Aussagekraft bei Mensch (BARTHELS und POLIWODA, 1980) und Tier (KRAFT und DÜRR, 1981; GOLDSTON et al., 1982). In ihrer Kombination erfassen die drei Parameter den gesamten Ablauf der Fibrinbildung und lassen bereits eine grobe Zuordnung des Hämostasedefektes zu den verschiedenen Phasen des Gerinnungsablaufes zu.

Die Partielle Thromboplastinzeit, welche ursprünglich zur Abgrenzung hämophiler Gerinnungsstörungen in die Diagnostik eingeführt wurde, erlaubt

eine Kontrolle des endogenen Gerinnungssystems und erfaßt die Faktoren I, II, V, VIII, IX, X, XI und XII (LASCH und HEENE, 1968; SCHMIDL und MIX, 1981).

Der Quicktest grenzt Störungen von Seiten des exogenen Systems ab. Eine Verlängerung der Thromboplastinzeit ist zu erwarten bei einem Mangel der Faktoren II, V, VII und X (FISCHER und FALKENSAMMER, 1974). Die drei zuletzt genannten Faktoren werden als Bestandteile des Prothrombinkomplexes mit Hilfe von Vitamin K in der Leber synthetisiert. Daher kann der Test sowohl bei schweren Hepatopathien als auch aufgrund einer Vitamin-K-Mangelsituation pathologisch ausfallen (SCHMIDL und MIX, 1981). Eine ausgeprägte Fibrinogenerniedrigung geht als methodischer Fehler in die Bestimmung ein (BEGEMANN, 1982).

Eine Weiterentwicklung des ursprünglichen Quicktestes stellt der in neuerer Zeit mehr und mehr angewandte Hepato Quick dar. Wegen der Stabilisierung gegenüber Schwankungen von Fibrinogen und dem sehr labilen Faktor V gilt er als besonders sensibler Indikator hepato gener Synthesestörungen der Faktoren II, VII und X des Prothrombinkomplexes (FISCHER und FALKENSAMMER, 1974).

Die Thrombinzeit läßt eine Beurteilung der letzten Stufe des Gerinnungsablaufes, der thrombinkatalysierten Umsetzung von Fibrinogen in Fibrin, zu. Der Wert ist erhöht bei Hypofibrinogenämie, Hyperheparinämie (GOLDSTON et al., 1982) sowie in Anwesenheit von Fibrinogen- und Fibrinspaltprodukten (KRAFT und DÜRR, 1981).

Als weitere Globalmethoden stehen der Prothrombinverbrauchstest und der Thrombinkinasebildungstest zur Verfügung. Beide Untersuchungen sind allerdings mit zahlreichen Fehlerquellen behaftet und daher von begrenztem Aussagewert. Auch die Vollblutgerinnungszeit und die Rekalzifizierungszeit, bei denen die Gesamtdauer des Gerinnungsvorganges gemessen wird, finden aufgrund ihrer hohen individuellen Schwankungsbreite nur noch geringe Anwendung (LASCH und HEENE, 1968).

Die Bestimmung der Blutungszeit und die Thrombelastographie nach HARTERT (1948) nehmen insofern eine Sonderstellung ein, als sie die gleichzeitige Beurteilung mehrerer Funktionsbereiche des Hämostasesystems erlauben:

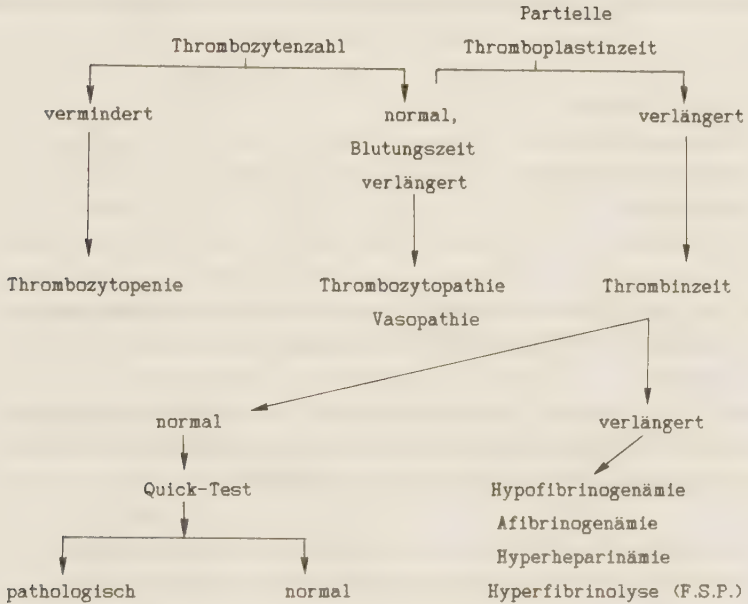
Die Messung der Blutungszeit erfolgt beim Tier an der Ohrrendvene. Der Test fällt bei thrombozytären und plasmatischen Defekten pathologisch aus, ist aber nur zur groben Erfassung schwerer Gerinnungsstörungen geeignet (KRAFT und DÜRR, 1981).

Mit Hilfe der Thrombelastographie nach HARTERT (1948) werden Einzeldaten von Gerinnungsbildung und -retraktion in ihrer Gesamtheit erfaßt und graphisch dargestellt (BEGEMANN, 1982). Neben der groben Differenzierung plasmatischer und thrombozytärer hämorrhagischer Diathesen läßt der Test auch Aussagen über die Qualität des gebildeten Thrombus und die Aktivität des fibrinolytischen Systems zu (KRAFT und DÜRR, 1981).

Der endgültigen Differenzierung plasmatischer Gerinnungsstörungen dient die Aktivitätsbestimmung einzelner Gerinnungsfaktoren (LASCH und HEENE, 1968). Das Reaktionsprinzip beruht im wesentlichen auf Modifikationen der Bestimmung von Partieller Thromboplastinzeit und Thromboplastinzeit unter Verwendung von Plasmen, die einen Mangel des zu untersuchenden Faktors aufweisen. Für verschiedene Einzelfaktoren stehen auch immunologische Bestimmungsverfahren zu Verfügung, welche eine Differenzierung zwischen qualitativen und quantitativen Defekten erlauben (LASCH et al., 1975). Für die Ermittlung des Fibrinogengehaltes im Plasma finden neben semiquantitativen gerinnungsphysiologischen Tests vorwiegend chemische und immunologische Methoden Anwendung (LASCH und HEENE, 1968; LASCH et al., 1975).

Einen möglichen Analyseweg zur Diagnostik und Differenzierung von Hämostasestörungen zeigt Abb. 4.

Abb. 4: Analysegang zur Differenzierung von Hämostasestörungen
(nach KRAFT und DÜRR, 1981):



- | | |
|--------------|---------------|
| F-II-Mangel | F-XII-Mangel |
| F-V-Mangel | F-XI-Mangel |
| F-VII-Mangel | F-IX-Mangel |
| F-X-Mangel | F-VIII-Mangel |

Zeichenerklärung:

F.S.P. = Fibrinogen- und Fibrinospaltprodukte

überprüfung des Fibrinolysesystems

Auch zur Beurteilung des Fibrinolysesystems stehen verschiedene Suchtests zur Verfügung, deren Aussagekraft durch faktorielle Einzelbestimmungen ergänzt wird. Die wichtigsten Globalmethoden sind nach LASCH et al. (1975):

- Beobachtung der Spontanlyse
- Euglobulinlysezeit
- Thrombelastogramm
- Thrombinkoagulasezeit
- Thrombinzeit
- Reptilasezeit

Die drei zuerst genannten Methoden beruhen auf der Beobachtung der Auflösungsgeschwindigkeit eines künstlich erzeugten Gerinnsels (LASCH et al., 1975).

Eine Verlängerung der Thrombinkoagulasezeit, der Thrombinzeit und der heparinunabhängigen Reptilasezeit weist auf eine vermehrte Bildung von Fibrinogen- und Fibrinspaltprodukten hin (BOEHRINGER, 1982).

Bei pathologischem Ausfall eines oder mehrerer Suchtests läßt die quantitative Einzelbestimmung von Proaktivator, Plasminogen, Plasmin, Fibrinogen, Kinaseinhibitoren, Antiplasmin und Fibrinogen- und Fibrinspaltprodukten eine genauere Differenzierung der Störung zu (LASCH et al., 1975).

HAEMOSTASE UND FIBRINOLYSE BEI DER SPEZIES SCHWEIN - BESONDERHEITEN UND FAKTORIELLE EINFLÜSSE

Das Blut des Schweines weist im Vergleich zu den übrigen Haustierarten bezüglich seines Gerinnungsverhaltens die größten Parallelen mit Humanblut auf (GREENE, et al., 1981).

Eine Neigung zur Hyperkoagulabilität stellten KÖSTERING et al. (1983) bei gerinnungsanalytischen Untersuchungen an Hausschweinen und Göttinger Miniaturschweinen fest. Absolut wiesen beide Gruppen im Vergleich zu den Normalwerten beim Menschen eine Verkürzung der partiellen Thromboplastinzeit, der Thromboplastinzeit nach QUICK (1935) sowie der Reaktions- und Gerinnselbildungszeit im Thrombelastogramm auf. Plasminogen- und Plasminspiegel waren geringgradig vermindert, während der Gehalt an Thrombozyten und Fibrinogen mit den physiologischen Humanbereichen übereinstimmte. Der Vergleich zwischen den beiden Rassen zeigte, daß die Neigung zur Hyperkoagulabilität bei den in guter Mastleistung stehenden Landrasse-Schweinen deutlicher ausgeprägt war. Eine vergleichsweise hohe Aktivität der Gerinnungsfaktoren V, VII, VIII, IX, X, XI und XII und eine verminderte Neigung der Thrombozyten zu irreversibler Aggregation beobachteten BOWIE et al. (1973) bei Untersuchungen an Schweinen der Rassenkreuzung Yorkshire - Hampshire.

Rassspezifische Unterschiede scheint auch die fibrinolytische Aktivität von Schweineblut aufzuweisen. Bei Kreuzungstieren der Rassen Large White und Wessex fanden BLECHER und GUNSTONE (1969) bei der vergleichenden Untersuchung der Euglobulinlysiszeit Hinweise auf eine gegenüber Humanblut verringerte fibrinolytische Aktivität. Dagegen liegen beim Hausschwein und beim Göttinger Miniaturschwein die Thrombin-, Reptilase- und Thrombinkoagulasezeit deutlich über dem Normalbereich des Menschen (KÖSTERING et al., 1983). Die Autoren führen diese Abweichung auf einen höheren physiologischen Blutspiegel an Fibrinogen- und Fibrinspaltprodukten bei den untersuchten Rassen zurück.

Das Hämostasepotential des Schweines scheint auch altersbedingten Einflüssen zu unterliegen. OLOWOOKORUN und MAKINDE (1980) stellten bei Ferkeln in den ersten vier Lebenswochen einen kontinuierlichen Anstieg der Thrombozytenzahl von ursprünglich 524 000 / μ l auf 710 000 / μ l fest. Bis zum Alter von 5 Monaten reduziert sich der Wert nach den Untersuchungen von BOTTIN (1959) auf durchschnittlich 290 000 / μ l. Die Vollblutgerinnungszeit ausgewachsener Schweine beträgt im Mittel 240 Sekunden (BLECHER und GUNSTONE, 1969) und ist damit doppelt so hoch wie bei neugeborenen Ferkeln (OLOWOOKORUN und MAKINDE, 1980).

Nach den Untersuchungen von WROGEMANN und HOLTZ (1977) haben Geschlecht und Sexualzyklus des Schweines keinen Einfluß auf die Gerinnungsaktivität des Blutes.

EINTEILUNG DER HÄMOSTASESTÖRUNGEN BEI MENSCH UND TIER

Die Einteilung der hämorrhagischen Diathesen kann nach unterschiedlichen Kriterien erfolgen.

Die Möglichkeit der Klassifizierung nach pathogenetischen Gesichtspunkten ergibt sich aus dem Zusammenwirken verschiedener funktioneller Komponenten im Ablauf der Hämostase. Danach sind vaskuläre und thrombozytäre Blutungsübel von Koagulopathien zu unterscheiden (HEILMAYER und HITTMAYER, 1964).

FRICK (1979) berücksichtigt den ätiologischen Aspekt der Hämostasestörungen durch zusätzliche Unterscheidung zwischen angeborenen und erworbenen Defekten.

Ein weiteres Einteilungskriterium ergibt sich aus der Erkenntnis von LASCH und ROKA (1953), daß im stömenden Blut schon unter physiologischen Bedingungen ein ständiger Umsatz von Blutplättchen und Gerinnungsfaktoren stattfindet, dessen dynamisches Gleichgewicht durch den Einfluß verschiedener Störfaktoren in Richtung Hyper- oder Hypokoagulabilität verschoben werden kann. LASCH et al. (1975) halten deshalb eine zusätzliche Unterteilung der Thrombozytopenien und Koagulopathien in Bildungsstörungen und Umsatzstörungen für sinnvoll (siehe Tab. 1).

Die in der Humanmedizin übliche Einteilung der hämorrhagischen Diathesen findet gemeinhin auch in der Tiermedizin Anwendung, wenngleich das Vorkommen und die Häufigkeit einzelner Hämostasestörungen von Mensch zu Tier wie auch unter den verschiedenen Spezies variiert.

THROMBOZYTARE HÄMORRHAGISCHE DIATHESEN BEIM SCHWEIN

Thrombozytopenien

Den im Verlauf der porcinen Leukose gelegentlich auftretenden Thrombozytopenien liegt eine medulläre Bildungsstörung zugrunde. Die myeloische Form der Erkrankung hat durch die starke Vermehrung der

Tab. 1: Einteilung der hämorrhagischen Diathesen beim Menschen nach
LASCH et al. (1975)

KOAGULOPATHIEN

Angeborene Bildungsstörungen

Erworbene Bildungsstörungen

Umsatzstörungen

THROMBOZYTÄRE HÄMORRHAGISCHE DIATHESEN

Thrombozytopenien

- Bildungsstörungen
- Umsatzstörungen

Thrombozytopathien im weiteren Sinne

- Hereditäre Thrombozytopathien
- Erworbene Thrombozytopathien

Thrombozythämien und Thrombozytosen

VASKULÄR BEDINGTE HÄMORRHAGISCHE DIATHESEN

Kongenitale vaskuläre hämorrhagische Diathesen

Erworbene vaskuläre hämorrhagische Diathesen

Paraleukoblasten im Knochenmark eine Unterdrückung der normalen Hämatopoese und Thrombopoese zur Folge (PLOWAIT, 1980).

Eine immunologische Störung sowohl der Bildung wie auch des Umsatzes der Blutplättchen liegt der thrombozytopenischen Purpura der Saugferkel zugrunde. Die Erkrankung wurde ursprünglich in England (LIE et al., 1962; SAUNDERS und KINCH, 1968) und Skandinavien (STORMOKEN et al., 1963) beobachtet und kommt gelegentlich auch in Deutschland (SCHMIDT et al., 1974; SCHMIDT et al., 1977) vor. Nach den Untersuchungen von LIE (1962) beruht die Blutungsneigung auf einer Thrombozyteninkompatibilität. Während der Trächtigkeit kommt es zu einer Isoimmunisierung der Muttersau gegen paternale Plättchenantigene der Foeten. Die wiederholte Paarung mit demselben Vattertier hat einen Anstieg des maternalen Antikörperspiegels zur Folge (STORMOKEN et al., 1963; NORDSTAGA, 1965). Die Ferkel erkranken nach Aufnahme der Isoagglutinine über die Kolostralmilch (NANSEN et al., 1970; NIELSEN et al., 1973). Neben einer direkten Agglutination der Thrombozyten (SCHMIDT et al., 1977) scheinen die Antikörper eine zytotoxische Wirkung auf die Megakaryozyten des Knochenmarks auszuüben (NIELSEN et al., 1973; LINKLATER, 1975; SCHMIDT et al., 1974; SCHMIDT et al., 1977).

Klinische Symptome treten einige Tage bis zwei Wochen nach der Geburt auf. Blässe und Mattigkeit sind die ersten Anzeichen. Nach ein bis zwei Tagen werden petechiale, zum Teil auch flächenhafte Blutungen der Haut sichtbar. Gelegentlich wird Epistaxis beobachtet (STORMOKEN et al., 1963; PENNY und MUIRHEAD, 1986). Das pathologisch-anatomische Bild ist gekennzeichnet durch umfangreiche hämorrhagische Diathesen in verschiedenen Organsystemen (SCHMIDT et al., 1974). Bei der histologischen Untersuchung von Knochenmark und Milz fallen degenerative Veränderungen der Megakaryozyten auf (NIELSEN et al., 1973; LINKLATER, 1975; SCHMIDT et al., 1974; SCHMIDT et al., 1977).

Labordiagnostisch ist neben einer Verlängerung der Blutungszeit eine zweiphasige Thrombozytopenie feststellbar, welche am ersten und siebten Tag post partum ihre stärkste Ausprägung erfährt (SCHMIDT et al., 1977).

Thrombozytopenien als Folge von Umsatzstörungen werden darüberhinaus im Zusammenhang mit disseminierten intravasalen Gerinnungsprozessen beobachtet, welche wegen der gleichzeitigen Beteiligung der plasmatischen Gerinnungskomponente an späterer Stelle gesondert betrachtet werden.

Thrombozytopathien

Ein dem von WILLEBRAND-JÜRGENS-Syndrom des Menschen entsprechendes Krankheitsbild wurde beim Schwein von HOGAN et al. (1941) erstmals beobachtet und der Symptomatologie entsprechend als "haemophilia-like disease" bezeichnet. Ursächlich liegt beim Menschen ein autosomal-dominanter (BEGEMANN, 1982), beim Schwein nach Meinung von FASS et al. (1979) ein autosomal-rezessiver Erbgang zugrunde. Klinisch äußert sich die Erkrankung im Auftreten von Spontanhämmorrhagien und vermehrter Blutungsneigung nach geringfügigen Verletzungen (HOGAN et al., 1941). Heterozygote Träger zeigen nur milde oder keine klinischen Erscheinungen, können aber die Anlage an ihre Nachkommen vererben (OWEN et al., 1974).

Die Blutungszeit homozygoter Träger ist um ein Mehrfaches ihres physiologischen Wertes verlängert (CORNELL und MUHRER, 1964; BOWIE et al., 1973). Bei normaler Plättchenzahl (HOGAN et al., 1941; BOWIE et al., 1973) bestehen Hinweise auf eine Funktionsstörung der Thrombozyten, welche eine Zunahme von Volumen und Stabilität bei gleichzeitiger Verminderung der Aggregationsneigung (HOGAN et al., 1941) und Adhäsivität (OWEN et al., 1974) erkennen lassen. Darüberhinaus ist ein Mangel an Gerinnungsfaktor VIII nachweisbar (CORNELL und MUHRER, 1964). Die von WILLEBRAND-JÜRGENSSCHE Krankheit ist beim Schwein ein seltenes Ereignis und von mehr wissenschaftlichem als praktischem Interesse.

Kombinierte Formen

Die thrombozytäre Komponente der Hämostase scheint beim Schwein durch die Versorgung mit Vitamin E und Selen beeinflusst zu werden. FONTAINE et al. (1977) berichten über eine Abnahme von Anzahl und Umsatz der Blutplättchen bei Absatzferkeln in Zusammenhang mit einem kombinierten Mangel an beiden Substanzen. NAFSTAD (1965) stellte bei mit Vitamin E unterversorgten Schweinen eine Zunahme kernreicher, unreifzelliger Megakaryozyten im Knochenmark fest. Aus humanmedizinischen Untersuchungen gibt es Hinweise darauf, daß Vitamin E durch Schutz der Plättchenmembran vor peroxidativen Einflüssen die Neigung zur Freisetzung von ADP und zur Aggregation vermindert (KUROKAWA et al., 1971; HIGASHI et al., 1972). FONTAINE et al. (1977) vermuten deshalb, daß ein Mangel an Vitamin E beim Schwein sowohl eine Bildungs- als auch eine Funktionsstörung der Plättchen verursacht. Welche Rolle der Unterversorgung mit Selen in diesem Zusammenhang zukommt, ist bislang ungeklärt.

KOAGULOPATHIEN BEIM SCHWEIN

Den auf Koagulopathien beruhenden hämorrhagischen Diathesen liegt eine verminderte oder fehlende Aktivierbarkeit eines oder mehrerer plasmatischer Gerinnungsfaktoren zugrunde. Nach LASCH et al. (1975) können Störungen dieser Art bedingt sein durch:

1. eine quantitative Verminderung des Faktors infolge einer Synthese- oder Umsatzstörung
2. einen qualitativen Defekt der Proteinstruktur eines oder mehrerer Faktoren
3. die Anwesenheit eines die Faktoraktivität blockierenden Inhibitors

Angeborene Bildungsstörungen

Bei der von WILLEBRAND-JÜRGENSCHEN Krankheit des Schweines liegt ein hereditärer Faktor-VIII-Mangel vor (CORNELL und MUHRER, 1964). Die Erkrankung wurde bereits im Kapitel "Thrombozytäre hämorrhagische Diathesen" näher besprochen.

Erworbene Bildungsstörungen

Die hämorrhagischen Diathesen dieser Gruppe beruhen auf einem Mangel der unter dem Begriff "Prothrombinkomplex" zusammengefaßten Gerinnungsfaktoren II, VII, IX und X, zu deren Synthese in der Leber Vitamin K erforderlich ist (LASCH et al., 1975; KUSCHINSKY et al., 1987).

Hypoprothrombinämien werden beim Schwein nach Aufnahme von Cumarin- und Indandionderivaten beobachtet (LANGE und KASIM, 1987). Verbindungen dieser Substanzgruppen sind als Wirkstoffe in verschiedenen Rodentiziden enthalten (HAPKE, 1975). Die toxische Wirkung beruht auf einer kompetitiven Hemmung der für die Prothrombinsynthese essentiellen Vitamin-K-Gruppe (KUSCHINSKY et al., 1987). Wegen der kumulativen Wirkung werden einmalige höhere Dosen besser vertragen als die wiederholte Aufnahme kleiner Mengen (OSWEILER, 1978). Cumarinderivate können in sehr hohen Konzentrationen zusätzlich eine Schädigung der Gefäßwand verursachen (HAPKE, 1975).

Der klinische Verlauf ist meist protrahiert und wenig typisch. Zunächst fallen Blässe von Haut und Schleimhäuten auf. Im weiteren Verlauf kommen Lahmheiten, Hämatome im Bereich von Gelenken und anderen exponierten Körperpartien, gelegentlich auch Blutungen aus Maul und Nase sowie Blutbeimengungen im Kot zur Beobachtung (OSWEILER, 1978; LANGE und KASIM, 1987). In seltenen Fällen treten plötzliche Todesfälle infolge massiver Spontanblutungen auf (OSWEILER, 1978).

Labordiagnostisch sind eine Verlängerung der Vollblutgerinnungszeit, der PTT und der TPZ und eine verminderte Prothrombinaktivität feststellbar (OSWEILER, 1978; WENDT, 1987).

Vergiftungserscheinungen, die bezüglich der klinischen und labor-diagnostischen Befunde weitgehende Übereinstimmung mit dem Bild der Cumarin- und Indandionintoxikation zeigen, werden bei Schweinen gelegentlich nach Aufnahme von Aflatoxinen beobachtet (CYSEWSKY et al., 1968; OSUNA und EDDS, 1982). Ob die auftretenden Gerinnungsstörungen Folge der mykotoxinbedingten Leberschädigung sind oder auf einem Vitamin-K-Antagonismus beruhen, wird bislang noch diskutiert. OSUNA und EDDS (1982) weisen auf die Strukturverwandtschaft zwischen Aflatoxin B₁ und Cumarinderivaten hin und halten einen analogen Wirkungsmechanismus für möglich.

Verschiedene Untersucher sehen eine weitere Ursache für das Auftreten hämorrhagischer Diathesen beim Schwein in der Applikation antibakterieller Futterzusatzstoffe (SASAKI et al., 1982; SASAKI et al., 1985; NEWSHOLME et al., 1985). Als Wirkungsprinzip wird eine Beeinträchtigung der intestinalen mikrobiellen Vitamin-K-Synthese durch Schädigung der Darmflora vermutet.

Umsatzstörungen

Umsatzstörungen einzelner Gerinnungsfaktoren, wie sie beim Menschen im Zusammenhang mit Dys- und Paraproteinämien, Immunkoagulopathien sowie exo- und endogener Hyperheparinämie beobachtet werden (LASCH et al., 1975), sind beim Schwein nicht beschrieben. Intravaskuläre Gerinnungsprozesse, die sich auf der Basis verschiedener Grundkrankheiten abspielen können, beziehen auch die thrombozytäre Komponente der Hämostase mit ein und sollen im folgenden gesondert dargestellt werden.

VERBRAUCHSKOAGULOPATHIE, DISSEMINIERTE INTRAVASALE GERINNUNG UND HYPERFIBRINOLYSE

Umsatzstörungen dieser Art treten mit unterschiedlicher Häufigkeit als Begleiterscheinungen zahlreicher Krankheitszustände bei Mensch (LECHLER et al. 1975; SHARP, 1977) und Tier (siehe Tab. 2) auf und können Verlauf und Ausgang des zugrundeliegenden Leidens entscheidend beeinflussen.

Begriffsbestimmung und Einteilung

LASCH et al. (1975) haben folgende Definition geprägt:

" Verbrauchskoagulopathie und Hyperfibrinolyse sind erworbene hämorrhagische Diathesen, die durch eine intravasale Aktivierung des Gerinnungs- und/oder Fibrinolysesystems hervorgerufen werden. Die damit verbundene Umsatzsteigerung führt neben dem Verbrauch zellulärer und plasmatischer Gerinnungs- und Fibrinolysekomponenten im wesentlichen zur Verminderung des für beide Systeme spezifischen Substrates, des Fibrinogens (bzw. des Fibrins)."

Als Synonym für "Verbrauchskoagulopathie" findet in der deutschsprachigen Literatur auch der Begriff "disseminierte intravasale Gerinnung" bzw. die Abkürzung "DIC" Anwendung (KRAFT, 1973; HOFFMANN, 1974, 1976). Letztere leitet sich aus der englischsprachigen Bezeichnung "disseminated intravascular coagulation" ab. Manche Autoren versuchen eine Differenzierung in der Weise, daß sie die klinisch und gerinnungsanalytisch diagnostizierte Umsatzsteigerung als "Verbrauchskoagulopathie", das pathohistologische Bild intravasaler Mikrothrombosierung als "DIC" bezeichnen (HARMS, 1971; HARTIG, 1975). BEGEMANN (1982) weist in diesem Zusammenhang darauf hin, daß die disseminierte Bildung von Thromben ein fakultatives Geschehen im Verlauf einer intravasalen Gerinnungsaktivierung darstellt.

Tab. 2: Spontanes Vorkommen der disseminierten intravasalen Gerinnung beim Haustier (nach HOFFMANN, 1974)

Herztod beim Schwein

Traumatisch-hämorrhagischer Schock

Intestinales hämorrhagisches Syndrom beim Schwein

Maulbeerherzkrankheit beim Schwein

Tumoren (Karzinome von Mamma, Schilddrüse, Nasenhöhle, Hämangioendotheliom)

Bakterielle Infektionen

- Sepsis mit grampositiven Bakterien (Streptokokken, Staphylokokken, Rotlauf)
- Sepsis mit gramnegativen Bakterien (Escherichia coli, Pasteurellen, Salmonellen, Aktinobazillen)
- Lokale Infektionen mit gramnegativen Bakterien
- Escherichia coli - Enteritis bei Kalb und Fohlen
- Kolienterotoxämie (Ödemkrankheit) beim Schwein
- Dysenterie der Jungkaninchen infolge Mischinfektion des Darmes mit Escherichia coli und Kokzidien
- Peritonitis
- Infizierte Pyometra der Hündin

Viruskrankheiten

- Katzensenke
- Mucosal disease des Rindes
- Schweinepest
- Hühnerpest
- Gumboro-Krankheit beim Huhn
- Hundestaube (mit sekundärer bakterieller Infektion)
- Hepatitis contagiosa canis (vermutlich mit ausgeprägter sekundärer postmortaler Fibrinolyse)
- Urämie
- Pansenazidose der Wiederkäuer
- Ponyhyperlipämie

Wie bei jeder Gerinnungsaktivierung kommt es auch im Verlauf der Verbrauchskoagulopathie zur sekundären Aktivierung des Fibrinolysesystems. Nach dem Ausmaß der Fibrinolyse unterscheiden LASCH et al. (1975) und HEENE (1972) zwischen:

1. vorwiegender Verbrauchskoagulopathie
2. Verbrauchskoagulopathie mit geringer sekundärer Fibrinolyse
3. Verbrauchskoagulopathie mit überwiegender sekundärer Fibrinolyse
4. vorwiegender Fibrinolyse (Hyperfibrinolyse)

Dem klinischen Verlauf entsprechend wird auch zwischen akuten und chronischen Formen der Verbrauchskoagulopathie unterschieden (LASCH et al., 1975; LECHLER et al., 1975; BICK, 1978).

Ätiologie

Die Mechanismen, die im Verlauf eines Krankheitsprozesses zur Störung der Eukoagulabilität führen, können vielschichtig sein und sich gegenseitig überlagern. Nach der Diagnostizierung einer intravasalen Umsatzsteigerung stützt sich daher die retrospektive Differenzierung zwischen Ursache und Wirkung verschiedener potentieller Auslösefaktoren häufig auf Vermutungen (BICK, 1978).

Das die Gerinnung aktivierende Agens kann am exogenen oder endogenen System der plasmatischen Gerinnung oder am Thrombin selbst ansetzen (HOFFMANN, 1974, 1976). Die wichtigsten Auslösefaktoren einer disseminierten intravasalen Gerinnung beim Haustier sind nach HOFFMANN (1974):

1. Gewebsthromboplastine
2. Bakterientoxine
3. Partikuläre Substanzen
4. Endothelläsionen
5. Immunologische Faktoren
6. Stoffe mit Thrombinwirkung

Jeder Krankheitsprozeß, der mit dem Untergang von Körperzellen einhergeht, kann über die Einschwemmung freiwerdender Gewebsthromboplastine in die Blutbahn zu einer Aktivierung des exogenen Gerinnungssystems führen. Auf diese Weise erklärt sich die Beobachtung intravasaler Gerinnungsvorgänge nach Traumen, bei Virusinfektionen, Verbrennungen, Tumoren und im Zusammenhang mit hämolytischen Prozessen (HARDAWAY, 1971; HOFFMANN, 1974; BICK, 1978). Das beim Zerfall von Erythrozyten freigesetzte ADP bewirkt zusätzlich die Aggregation von Blutplättchen und führt so zur Ausbildung einer Thrombozytopenie (BREDDIN, 1973).

Eine thrombinähnliche Wirkung wird den Exotoxinen von Staphylokokken und verschiedenen anderen grampositiven Bakterienarten zugeschrieben (HOFFMANN, 1974).

Für die gerinnungsaktivierende Wirkung von Endotoxinen, die eine der häufigsten Ursachen von Verbrauchskoagulopathien darstellen, werden verschiedene Angriffspunkte diskutiert. MÜLLER-BERGHAUS (1975) mißt der toxinbedingten Granulozytenzerstörung mit konsekutiver Freisetzung großer Mengen von Gewebsthromboplastin die größte Bedeutung bei. Darüberhinaus lösen Endotoxine direkt die Aggregation von Thrombozyten aus. Dem dabei freiwerdenden Plättchenfaktor 3 kommt eine wichtige Akzeleratorfunktion des intravasalen Gerinnungsprozesses zu (HOFFMANN, 1974; MÜLLER-BERGHAUS, 1975). Durch toxogene Schädigung der Gefäßwand entstehende Endothelläsionen bilden eine geeignete Oberfläche für die Ablagerung von polymerisiertem Fibrin (MÜLLER-BERGHAUS, 1975) und induzieren gleichzeitig die Aggregation von Thrombozyten (WU, 1985).

Partikuläre Substanzen wie Dextran, Agar oder Kaolin lösen eine direkte Kontaktaktivierung von Faktor XII aus (MÜLLER-BERGHAUS, 1969).

Bei jedem Krankheitsprozess, der zur Ausbildung von Endothelläsionen führt, wird durch Freisetzung von Gewebsthromboplastin das exogene, durch den Kontakt des Blutes mit subendothelialen Strukturen das endogene Gerinnungssystem aktiviert und die Aggregation von Thrombozyten ausgelöst (BICK, 1978). Eine direkte Zerstörung von Endothelzellen wird primär durch bestimmte Viren (HOFFMANN, 1974; WU, 1985) und Rickettsienarten (RODRIGUEZ-ERDMAN, 1974; MOSHER et al., 1977) verursacht. Sekundär geht jedes Schockgeschehen mit einer hypoxischen Degeneration gefäßauskleidender Zellen einher (HARDAWAY, 1966 b).

Zirkulierende Antigen-Antikörperkomplexe können die Aggregation von Thrombozyten (BETTEX-GALLAND und LÜSCHER, 1964) auflösen und den Hagemannfaktor aktivieren (MÜLLER-ECKHARDT und MÜLLER-BERGHAUS, 1971). Indirekt wirken sie nach Ansicht von BICK (1978) über eine Schädigung der Gefäßendothelien gerinnungsauslösend.

Die gerinnungsaktivierende Wirkung des Pankreasenzym Trypsin und verschiedener Schlangengifte beruht auf der thrombinähnlichen Wirkung dieser Substanzen (HARDAWAY, 1966 a, b).

Pathophysiologie

Im Initialstadium intravasaler Gerinnungsprozesse kommt es zur Ausbildung einer Hyperkoagulabilität, welche gekennzeichnet ist durch eine Aktivitätssteigerung von Gerinnungsfaktoren und Thrombozyten (BEGEMANN, 1982). Die aus der Ablagerung von Gerinnungsprodukten resultierenden Mikrozirkulationsstörungen führen in verschiedenen Endorganen zu hypoxischer Nekrose von Endothel- und Gewebszellen (BICK, 1978). Das dabei freiwerdende Thromboplastin wirkt erneut gerinnungsauslösend. Durch die Minderdurchblutung des retikuloendothelialen Systems werden gerinnungsaktive Endprodukte ungenügend eliminiert und akkumulieren im peripheren Blut (LASCH et al., 1975). Intravasal abgelagerte Fibrinpolymerisate bewirken die Schädigung und Zerstörung von Erythrozyten und führen dadurch zur erneuten Freisetzung von gerinnungsaktivierendem Thromboplastin (SURGENOR, 1974). Verschiedene

Mechanismen tragen so zu einer Selbstperpetuation des Prozesses bei (siehe Abb. 5).

Abb. 5: Pathokybernetische Prozesse der Selbstperpetuation intravasaler Gerinnungsprozesse (nach BICK, 1978)

Die mit dem Gerinnungsprozeß einhergehende reaktive Fibrinolyse ist primär als Schutzmechanismus des Körpers zur Aufrechterhaltung bzw. Wiederherstellung der Gefäßdurchgängigkeit anzusehen. Bei der Plasminogenaktivierung im Verlauf einer DIC scheint der indirekte Weg durch Faktor XII a via Kallikreinsystem eine entscheidende Rolle zu spielen (LAAKE und VANNEROD, 1974).

Im Verlauf verschiedener Erkrankungen kommt es zu einer überschießenden Plasminogenaktivierung und in der Folge zur Ausbildung einer Hyperfibrinolyse (BEGEMANN, 1982). Die dabei entstehenden Fibrinogen- und Fibrinospaltprodukte tragen aufgrund ihrer Antithrombinwirkung zur Verschlechterung der hämostatischen Situation bei (CHESTERMAN, 1975). Das in hoher Konzentration vorhandene Plasmin spaltet aufgrund seiner unspezifischen proteolytischen Wirksamkeit nicht nur Fibrin, sondern auch Fibrinogen und andere Gerinnungsfaktoren, die dadurch dem Gerinnungssystem entzogen werden (OHLER, 1973). Zur Ausbildung einer hämorrhagischen Diathese können somit Verbrauchskoagulopathie und Hyperfibrinolyse in gleichem Maße beitragen (BICK, 1978).

Klinische, pathohistologische und laboranalytische Diagnostik

Klinisch können sich intravaskuläre Gerinnungsprozesse mit oder ohne Hyperfibrinolyse bei Mensch (LASCH et al., 1975) und Tier (HOFFMANN, 1974; SCHIEFER und SEARCY, 1975) äußern in:

1. der Ausbildung einer hämorrhagischen Diathese
2. den aus den Mikrozirkulationsstörungen resultierenden Funktionsstörungen verschiedener Organe
3. der akuten oder protrahierten Entwicklung eines Schockzustandes

Die Blutungsneigung scheint beim Haustier im Vergleich zum Menschen gering zu sein (KRAFT, 1973; HARTIG, 1975). Eine hämorrhagische Diathese ist erst bei weitgehendem Verbrauch der Gerinnungsfaktoren und nach Hinzukommen der antikoagulatorischen Wirkung einer Hyperfibrinolyse zu erwarten (SCHIEFER und SEARCY, 1975). Als Ausdruck des kombinierten plasmatisch-thrombozytopenischen Hämostasedefektes kommen im typischen

Fall petechiale und gleichzeitig flächenhafte Blutungen an Haut und sichtbaren Schleimhäuten, Weichteilhämatome und eine vermehrte Blutungsneigung aus geringfügigen Wunden zu Beobachtung (HOFFMANN, 1974).

Die klinischen Folgen der Mikrozirkulationsstörungen ergeben sich aus der Funktionsbeeinträchtigung der betroffenen Organe (LASCH et al., 1975; SCHIEFER und SEARCY, 1975; THALER und KLEINBERGER, 1979). Beim Menschen scheint die Niere besonders anfällig für Fibrinablagerungen zu sein. Schwere Verlaufsformen, wie sie besonders bei Schockzuständen zu erwarten sind, führen zu akutem Nierenversagen (SHARP, 1977; BICK, 1978). Die Mikrothrombosierung des Lungengefäßsystems hat eine Störung des Gasaustausches zur Folge und äußert sich klinisch in fortschreitender respiratorischer Insuffizienz (KAMADA und SMITH, 1972). Scharf begrenzte, bilateral symmetrische Akrozyanosen weisen auf eine Verlegung der kleinen Hautgefäße hin (ROBBY et al., 1973).

Beim Haustier sind die klinischen Ausfallerscheinungen weniger gut bekannt als beim Menschen, so daß es schwer ist, diagnostische Richtlinien abzuleiten. Häufig steht das klinische Bild des Schocks im Vordergrund (HOFFMANN, 1974).

Die klinischen Diagnosen "Verbrauchskoagulopathie" und "Hyperfibrinolyse" bedürfen der Absicherung durch entsprechende gerinnungsanalytische Untersuchungen (HOFFMANN, 1974). Ein eindeutiges Ergebnis ist dabei nur im akuten Stadium der Umsatzstörungen zu erwarten. Subakute und chronische Verlaufsformen machen ein- oder mehrmalige Wiederholungsuntersuchungen erforderlich (SHARP, 1977; BICK, 1978).

Wegen der funktionellen Verknüpfung von Gerinnung und Fibrinolyse basiert die Labordiagnose nach LASCH et al. (1975) auf dem Nachweis von:

1. einer thrombozytär und plasmatisch bedingten Reduktion des Hämostasepotentials
2. einer konsekutiven Steigerung der fibrinolytischen Aktivität

Von therapeutischen Interesse ist dabei die Feststellung, zu welchen Teilen der vorliegende Hämostasedefekt auf eine Verbrauchskoagulopathie bzw. eine Hyperfibrinolyse zurückzuführen ist (siehe Tab. 3).

Tab. 3: Zusammenstellung der in Human- und Tiermedizin am häufigsten verwendeten Laboruntersuchungen zur Diagnostik und Differenzierung von Verbrauchskoagulopathie und Hyperfibrinolyse (HEENE et al., 1971; LOPAS und BIRNDORF, 1971; DAMUS und SALZMANN, 1972; HEENE, 1972; KRAFT, 1973; RODRIGUEZ-ERDMAN, 1974; LECHLER et al., 1975; SCHIEFER und SEARCY, 1975; SHARP, 1977; THALER und KLEINBERGER, 1979; BEGEMANN, 1982; HILLER, 1984):

PARAMETER	VERBRAUCHSKOAGULOPATHIE	HYPERFIBRINOLYSE
PTT	verlängert	verlängert
TPZ	verlängert	verlängert
Thrombinzeit	wenig verlängert	deutlich verlängert
Fibrinogen	erniedrigt	erniedrigt
Faktor II, V, VIII	stark erniedrigt	wenig erniedrigt
Faktor XIII	stark erniedrigt	wenig erniedrigt
Thrombozyten	vermindert	normal
TEG	(r+k)-Zeit verlängert, Maximalamplitude ver- mindert	rasche Amplitudenab- nahme ("Birnenform")
Antithrombin III	erniedrigt	normal
Euglobulinlysezeit	normal	verkürzt
FSP	fehlend	nachweisbar
Äthanoltest	positiv	negativ

Postmortal kann die Diagnose "Verbrauchskoagulopathie" gesichert werden durch den morphologischen Nachweis fibrinreicher Mikrothromben (SCHULZ et al., 1971; HARMS, 1971; HOFFMANN et al., 1971; HOFFMANN,

1973a, b, 1974, 1976; HARTIG, 1975; SCHIEFER und SEARCY, 1975; DONKER et al., 1984). Die aus Thrombozyten und/oder Fibrin bestehenden Gerinnungsprodukte sind bevorzugt in Kapillaren, Venolen, kleineren Venen und Arteriolen lokalisiert (HARTIG, 1975) und lassen sich lichtoptisch, elektronenoptisch und immunhistochemisch darstellen (HOFFMANN, 1974). Dabei ist nur der positive Nachweis beweisend (HARTIG, 1975). Der negative Befund schließt insofern eine stattgehabte Verbrauchskoagulopathie nicht aus, als die gebildeten Mikrothromben intravitalen (THEISS et al., 1970) oder postmortalen (HARMS und HELLMANN, 1971) Fibrinolyseprozessen zum Opfer fallen können.

Vorkommen der Verbrauchskoagulopathie bei der Spezies Schwein

Die Erkenntnisse über die Bedeutung intravaskulärer Gerinnungsprozesse beim Schwein stammen im wesentlichen aus jüngerer Zeit. Tab. 4 zeigt eine Zusammenstellung der Erkrankungen, in deren Verlauf Verbrauchskoagulopathien labordiagnostisch und/oder pathohistologisch nachgewiesen werden konnten.

VASKULÄRE HÄMORRHAGISCHE DIATHESEN BEIM SCHWEIN

Den vaskulären Blutungsübeln liegen Alterationen der Gefäßwand zugrunde, die mit einer Erhöhung der Vasopermeabilität einhergehen. Als Ursachen sind beim Menschen bekannt (BEGEMANN, 1982):

1. Altersveränderungen der Gefäße
2. Vitaminmangelkrankheiten
3. infektiöse, allergische und neurovaskuläre Störungen
4. Gefäßmißbildungen

Vasopathien können örtlich begrenzt sein oder das gesamte Gefäßsystem betreffen (LASCH et al., 1975). Im zuletzt genannten Fall zeigt die

Tab. 4: Vorkommen der Verbrauchskoagulopathie im Verlauf verschiedener Erkrankungen des Schweines

ERKRANKUNG	UNTERSUCHER
Enterotoxämie	HARTIG und HEBOLD, 1972; HOFFMANN und HARTIG, 1972; HOFFMANN, 1973 a HARTIG, 1975
Rotlauf	SCHULZ et al., 1971
Pulmonalklappenendokarditis	HOFFMANN, 1972
Hamophilus-Pleuropneumonie	HANI et al., 1973
Europäische Schweinepest	HEENE et al., 1971 HOFFMANN et al., 1971; KIMETO, 1971 THIEL, 1973 EDWARDS et al., 1984
Afrikanische Schweinepest	EDWARDS et al., 1984 EDWARDS und DODDS, 1985
Trypanosomiasis	VAN DIJK et al., 1973
Intestinales hämorrhagisches Syndrom	HOFFMANN, 1973 a
Maulbeerherzkrankheit	HOFFMANN, 1973 a
Plötzlicher Herztod	HOFFMANN, 1973 a
Kochsalzintoxikation	HARTIG, 1975, et al., 1981

Bestimmung der Kapillarresistenz ein pathologisches Ergebnis (BEGEMANN, 1982).

über die Bedeutung vaskulärer Blutungsübel beim Schwein ist bislang wenig bekannt. Die Beobachtung von bestandsweise gehäuft auftretendem Nabelbluten brachten SANDHOLM et al. (1979) mit einer Vitamin C-mangelbedingten Störung der Kollagensynthese in Zusammenhang. Aus den Gefäßen betroffener Tiere isolierte kollagene Fasern zeigten eine reduzierte Wirkung auf die Thrombozytenaggregation. Das Vorliegen einer plasmatisch oder thrombozytär bedingten Hämostasestörung wurde labordiagnostisch ausgeschlossen. Dem Defekt konnte durch präpartale Applikation von Ascorbinsäure an die Muttersauen wirksam vorgebeugt werden.

HINWEISE AUF STÖRUNGEN DER HÄMOSTASE IM ZUSAMMENHANG MIT DER EPERYTHROZONOSE DES SCHWEINES

Die wiederholte Beobachtung des Auftretens hämorrhagischer Diathesen bei der Eperythrozoonose der Schweine (KINSLEY, 1932; CAMPBELL, 1945; SPLITTER, 1950 b; FOOTE et al., 1951; ADAMS et al., 1959; KORN und MUSSGAY, 1968; BOLLWAHN, 1982) gab vereinzelt Anlaß zu gerinnungsanalytischen Untersuchungen.

KORN und MUSSGAY (1968) stellten bei akut erkrankten Läuferschweinen eine Verminderung des Quickwertes auf 50 - 30 % der Norm fest. SMITH (1986) beobachtete bei splenektomierten Schweinen derselben Altersgruppe zum Zeitpunkt des Temperaturanstieges eine ausgeprägte Thrombozytopenie, welche dem Absinken von Hämoglobin und Hämatokrit zeitlich vorausging. Dagegen konnte HALFMANN (1983) in der betreffenden Krankheitsphase keine signifikante Veränderung der Thrombozytenzahl feststellen. ZACHARY und SMITH (1985) untersuchten in einer Langzeitstudie an splenektomierten, künstlich mit Eperythrozoon suis infizierten Schweinen die Entwicklung der Thrombozytenzahl über einen Zeitraum von 83 Tagen. Aufgrund der großen täglichen Schwankungen

stellten sie die einzige signifikante Verminderung der Plättchenzahl am Tag 32 post infectionem fest. Da die Abweichung zeitlich mit dem maximalen Anstieg des Kälteagglutinititers korreliert war, vermuten die Untersucher eine immunologisch bedingte Reduktion der Thrombozytenzahl.

EIGENE UNTERSUCHUNGEN

MATERIAL UND METHODIK

Untersuchte Tiere

Die Untersuchungen wurden an 5 weiblichen und 9 männlich-kastrierten Läuferschweinen der deutschen Landrasse (Tier 1 bis 14) mit einem Ausgangsgewicht zwischen 16,0 und 23,5 kg KG durchgeführt. Die Tiere stammten aus dem Lehr- und Versuchsgut Oberschleißheim und wurden bei der Einstellung einer klinischen Untersuchung unterzogen. Die Haltung erfolgte in Einzelboxen mit Stroheinstreu. Den Tieren wurde zweimal täglich Fertigfutter angeboten, Trinkwasser stand über Tröge ad libitum zur Verfügung.

Aufbau der Untersuchungen

Über einen Zeitraum von insgesamt 8 Monaten wurde in Form von Verlaufskontrollen der Einfluß der latenten und klinisch manifesten Infektion mit *Eperythrozoon suis* auf das Hämostasesystem geprüft. Dazu wurden folgende Einzeluntersuchungen durchgeführt:

Klinische Untersuchung

Hämatologische und klinisch-chemische Laboruntersuchungen:

- Erythrozytenzahl
- Hämoglobin
- Hämatokrit
- Leukozytenzahl
- Erregerzählung im gefärbten Blutaussstrich
- Gesamtbilirubin
- Harnstoff

- Glutamat-Dehydrogenase (GLDH)
- Aspartat-Aminotransferase (AST)
- Creatin-Kinase (CK)
- Zählung der eosinophilen Granulozyten

Laboranalytische Bestimmungen zur Beurteilung des Hämostasepotentials:

- Thrombozytenzahl
- Thrombelastogramm (HARTERT, 1948)
- Partielle Thromboplastinzeit
- Calcium-Thromboplastinzeit nach QUICK (1935)
- Hepato-Quick
- Thrombinzeit
- Fibrinogenkonzentration im Plasma

Die hämatologischen und klinisch-chemischen Untersuchungen ermöglichten eine objektive Beurteilung des Krankheitsverlaufes und die rechtzeitige Einleitung therapeutischer Maßnahmen. Der Abgrenzung hepatogener und allergisch bedingter Blutungsneigungen diente die Bestimmung der Serumenzyme bzw. die Zählung der eosinophilen Granulozyten. Der erstellte Gerinnungsstatus erlaubte neben der Beurteilung des Hämostasesystems auch eine Aussage über die fibrinolytische Aktivität.

Die Untersuchungen gliederten sich in folgende Abschnitte:

- Untersuchungen an mit Eperythrozoon suis infizierten, nicht splenektomierten Schweinen:

Um den Einfluß klinisch latenter Verlaufsformen der Eperythrozoonose auf das Hämostasepotential zu prüfen, wurden 7 Schweine (Nr. 1 bis 7) experimentell mit dem Erreger infiziert. Mit der klinischen Manifestation der Erkrankung, zu der es erfahrungsgemäß nur im Zusammenhang mit exogenen oder endogenen Stressoren kommt, war unter den gewählten Haltungsbedingungen nicht zu rechnen. Über einen Zeitraum von

insgesamt 23 Tagen wurden in zwei-bis dreitägigen Intervallen die oben genannten Untersuchungen durchgeführt.

- Untersuchungen an mit Eperythrozoon suis infizierten, splenektomierten Schweinen:

Zur Provokation einer ausgeprägten klinischen Symptomatik wurde an den 7 Tieren aus der ersten Untersuchungsphase (Nr. 1 bis 7) und an zwei weiteren, mit Eperythrozoon suis infizierten Schweinen (Nr. 8 und 9) eine Splenektomie vorgenommen. Der operative Eingriff hatte bei allen Tieren die klinische Manifestation der Erkrankung in Gestalt eines rezidivierenden Anfallsgeschehens zur Folge. Für die Untersuchungen wurde der Zeitraum vor, während und nach der ersten und zweiten Anfallsphase berücksichtigt und je nach klinischem Verlauf in ein- bis mehrtägigen Intervallen ein Gerinnungsstatus erstellt.

- Untersuchungen an splenektomierten, nicht mit Eperythrozoon suis infizierten Schweinen:

Um den Einfluß der Splenektomie auf die untersuchten Parameter abzuklären, wurden an fünf entmilzten, nicht mit Eperythrozoon suis infizierten Schweinen (Nr. 10 bis 14) über einen Zeitraum von insgesamt 20 Tagen in zwei- bis dreitägigen Intervallen die oben genannten Parameter bestimmt.

- Erstellung von Referenzbereichen:

An den 14 zur Untersuchung herangezogenen Läuferschweinen wurden mehrere Tage nach Anlegen eines Venenverweilkatheters und vor der Splenektomie bzw. der Infektion mit Eperythrozoon suis insgesamt 39 Blutentnahmen durchgeführt und Referenzbereiche für die oben genannten Parameter erarbeitet. Dies war insofern notwendig als besonders die Ergebnisse gerinnungsanalytischer Untersuchungen in starkem Maße von den verwendeten Reagenzien und Geräten sowie von der individuellen

Arbeitsweise beeinflusst werden. Vor den Blutentnahmen zur Referenzbereicherstellung wurden alle Tiere bei einer gründlichen Untersuchung für klinisch gesund befunden.

Durchführung der Untersuchungen

Infektion der Tiere mit Eperythrozoon suis

Die Infektion mit Eperythrozoon suis erfolgte durch subkutane Injektion von 8 ml erregerehaltigem Vollblut. Bei allen Spendertieren war vor der Blutübertragung eine hochgradige Rickettsiämie im nach GIEMSA gefärbten Ausstrich nachgewiesen worden.

Splenektomie

Im Verlauf der Untersuchungen wurden alle Tiere entmilzt. Dieser Eingriff diente einerseits der Provokation einer ausgeprägten klinischen Symptomatik, andererseits als Nachweis latenter Infektionen mit Eperythrozoon suis. Die Splenektomie wurde nach der von HEINRITZI (1984 b) für das Schwein beschriebenen Methode durchgeführt.

Anlegen von Venenverweilkathetern

Um die streßfreie und problemlose Durchführung der häufigen Blutentnahmen sicherzustellen, wurde bei allen 14 Läuferschweinen 3 Tage vor Beginn der Untersuchungen ein Venenverweilkatheter (ERU-Ernährungs-sonden[®], Rüsch) angelegt.

Der Eingriff wurde in Neuroleptanalgesie durchgeführt. Dazu wurden 2-6 mg/kg KG Etomidat (Hypnodil[®], Janssen) und 0,5 mg/kg KG Azaperon (Stresnil[®], Janssen) in der Mischspritze intravenös verabreicht. Nach Darstellung und Eröffnung der rechten Vena jugularis

im Drosselrinnenbereich wurde das freie Ende des Katheters durch den Sinus venosus in die Vena cava caudalis vorgeschoben. Das der Verschlußflasche zugewandte Ende wurde subkutan an der rechten Halsseite nach dorsal und durch eine kleine Hautöffnung zwischen den Schulterblättern nach außen geführt. Die Operationswunde wurde mit resorbierbarem Nahtmaterial verschlossen und die Tiere postoperativ 2 Tage lang parenteral mit einem Penicillin-Streptomycin-Kombinationspräparat (20 mg/kg KG Omnomycin[®], Hoechst) versorgt. Zur Fixation und zum Schutz des freien Katheterendes diente ein selbstklebendes Gewebepband. Die Katheter wurden ein- bis zweimal täglich mit physiologischer Kochsalzlosung gespült und auf Durchgängigkeit geprüft.

Durchführung der Blutentnahme

Zur Blutentnahme, die während der Futteraufnahme und ohne Fixation der Tiere erfolgte, fanden 10 ml fassende Serummonovetten[®] (Sarstedt) und 5 ml fassende Gerinnungsmonovetten[®] (Sarstedt) Verwendung. Letztere enthalten als Antikoagulant 0,5 ml einer 3,13 %igen Natriumcitratlösung. Bei der Füllung der Gerinnungsmonovetten wurden Turbulenzbildungen nach Möglichkeit vermieden. Für die hämatologischen Bestimmungen wurden 2 ml Vollblut in einem EDTA-beschichteten Röhrchen (EDTA[®], Sarstedt) ungerinnbar gemacht.

Klinische Untersuchung

Vor jeder Blutentnahme wurden die Tiere einer allgemeinen und speziellen Untersuchung mit besonderer Berücksichtigung der für die Eperythrozoonose charakteristischen klinischen Symptomatik unterzogen. Zweimal täglich und jeweils zu den Fütterungszeiten wurde die innere Körpertemperatur bestimmt und zusammen mit den übrigen Befunden in Verlaufsbögen festgehalten.

Therapeutische Maßnahmen

Zur Milderung des Krankheitsverlaufes wurden Tiere im Stadium des akuten eperythrozoonotischen Anfalls parenteral mit Oxytetracyclin (Terramycin®-100, Pfizer) versorgt. Dabei wurden in Abhängigkeit von den klinischen Erscheinungen, der inneren Körpertemperatur und der Erregerzahl im Blutaussstrich 10 - 30 mg/kg KG ein- bis zweimal täglich intravenös oder intramuskulär appliziert.

Hämatologische und klinisch-chemische Laboruntersuchungen

Für die hämatologischen Untersuchungen wurde EDTA-Blut verwendet. Die im akuten Krankheitsstadium auftretende Mikroagglutination der Erythrozyten war durch Erwärmen auf 38°C zu beseitigen.

Das Serum für die klinisch-chemischen Bestimmungen wurde durch zweimaliges Zentrifugieren der Monovette (10 min, 3000 Umdrehungen/min) gewonnen.

Die Erythrozyten- und Leukozytenzahl wurden ebenso wie der Hämoglobingehalt mit Hilfe eines automatischen Blutkörperchenzählgerätes (Sysmex Microcellcounter CC-130) bei den für Schweineblut ermittelten Schwellenwerten bestimmt. Der Herstellung der exakten Verdünnungen diente ein spezielles Pipettiergerät (Sysmex Auto Dilutor AD-241). Vor der photometrischen Hämoglobinmessung wurden der entsprechenden Probe zur Freisetzung des Blutfarbstoffes einige Tropfen Hämolyselösung (Sysmex Quicklyser A6H11) zugesetzt.

Zur Hämatokritbestimmung wurden Mikroglasröhrchen mit EDTA-Blut gefüllt, einseitig verschlossen und 10 Minuten bei 10 000 Umdrehungen zentrifugiert (Microfuge HC 102, Heraeus-Christ). Die Auswertung erfolgte mit Hilfe einer dafür vorgesehenen Schablone.

Zum Nachweis und zur Zählung des Erregers wurde an jedem Untersuchungstag ein Blutaussstrich angefertigt und nach Giemsa gefärbt. Bei 100facher Vergrößerung stellten sich die Eperythrozoonen dabei im

Lichtmikroskop als schwarzviolette, kokkoide, stäbchen- oder ringförmige Gebilde dar. Zur Quantifizierung des Erregers wurden 1000 Erythrozyten auf Erregerbefall geprüft. Die Befallsstärke (Ep) wird angegeben als:

$$Ep = \frac{\text{Zahl der mit Eperythrozoon suis befallenen Erythrozyten}}{1000 \text{ Erythrozyten}}$$

Bilirubin wurde in Gegenwart von Coffein mit diazotierter Sulfanilsäure zu einem Azofarbstoff gekoppelt (Bilirubin[®], Boehringer, Mannheim) und die Extinktion bei einer Wellenlänge von 578 nm photometrisch bestimmt (Digitalphotometer PCP 6121, Eppendorf. Daraus ergab sich der Gesamtbilirubingehalt im Serum nach der Formel:

$$c = 10,8 \times E_{GB}$$

c = Konzentration Gesamtbilirubin in mg/dl

E_{GB} = gemessener Extinktionswert

Die quantitative Bestimmung des Harnstoffgehaltes im Serum erfolgte enzymatisch mit Hilfe vorgefertigter Teststreifen (Urastrat[®], Gödecke). Diese wurden senkrecht in 0,2 ml Serum enthaltende Reagenzgläser gestellt. Nach einer Diffusionszeit von 30 Minuten wurde das Testergebnis an einer Schablone (Urastrat-Ableseschablone[®], Gödecke) in mg/dl abgelesen.

Die Aktivität der Serumenzyme GLDH, AST und CK wurde mit Hilfe eines automatischen Analysegerätes (Automatic Analyzer 705, Hitachi) bestimmt und in IU/l Serum angegeben.

Zur Zählung der eosinophilen Granulozyten fand die Methode nach DUNGER Anwendung. In eine Leukozytenpipette wurden EDTA-Blut und DUNGER-Lösung im Verhältnis 1:10 aufgezogen und 3 Minuten lang gerüttelt. Die Auszählung der rosarot gefärbten Zellen erfolgte als Doppelbestimmung in der FUCHS-ROSENTHAL-Zählkammer bei 100-facher Vergrößerung. Die Eosinophilenzahl errechnete sich nach folgender Formel:

$$N = \frac{n \times 10}{3,2}$$

n = Gesamtzahl der eosinophilen Granulozyten in der Kammer

N = Zahl der eosinophilen Granulozyten / μ l Blut

Laboranalytische Bestimmungen zur Beurteilung des Hämostasepotentials

Für die Thrombozytenzählung wurde EDTA-Blut, zur Erstellung der Thrombelastogramme dekalkifiziertes Citratblut verwendet. Beide Untersuchungen wurden unmittelbar nach der Blutentnahme durchgeführt. Das Citratplasma für die übrigen Globaltests (PTT, TPZ, Hepato-Quick, TZ) und die Fibrinogenbestimmung wurde durch Zentrifugieren der Gerinnungsmonovette[®] (10 Minuten bei 3000 Umdrehungen/Minute) und vorsichtiges Abpipettieren des Überstandes gewonnen. Das Plasma wurde in Kunststoffröhrchen verbracht und bis zur Durchführung der Bestimmungen bei -20°C tiefgefroren.

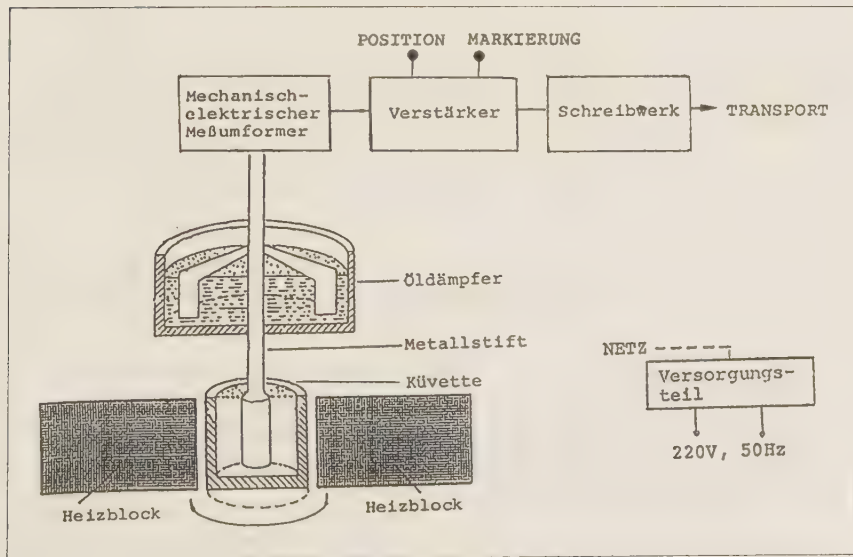
Mit Ausnahme der Thrombelastographie wurden alle Untersuchungen in Form von Doppelbestimmungen durchgeführt.

Die Thrombozytenzahl wurde mit Hilfe vorgefertigter Röhrchen, welche 2ml einer hämolysierenden Färbelösung enthalten (Thrombo plus[®], Sarstedt) durchgeführt. 20 μ l EDTA-Blut wurden mit einer end-to-end-Kapillare in das Röhrchen gegeben und vorsichtig mit der enthaltenen Flüssigkeit vermischt. Nach einer Inkubationszeit von 3 Minuten wurde eine NEUBAUER-Zählkammer mit dem Gemisch beschickt und nach einer weiteren

Sedimentationszeit von 10 Minuten die Auszählung in 2x5 Gruppenquadraten vorgenommen (Phasenkontrastmikroskop, 40fache Vergrößerung). Zur Berechnung der Thrombozytenzahl pro μl Blut wurde aus beiden Zählungen der arithmetrische Mittelwert errechnet und mit dem Faktor 5 000 multipliziert.

Die Thrombelastogramme wurden nach dem Rotationsverfahren (HARTERT, 1948) mit Hilfe eines Thrombelastographen (Thrombelastograph D, Hellige) erstellt. Das Arbeitsprinzip des Gerätes ist in Abb. 6 schematisch dargestellt.

Abb. 6: Schematische Darstellung des Arbeitsprinzips eines Thrombelastographen (modifiziert nach HIEMEYER et al., 1972)



Die die Probe aufnehmende, auf 37°C temperierte Kuvette wird durch einen elektrischen Mechanismus in eine konstante Drehpendelbewegung versetzt. Die Periodendauer einer Bewegungsphase beträgt 10 Sekunden einschließlich der zwei Ruhephasen von jeweils 1 Sekunde an den beiden Umkehrpunkten. Der bei der Messung in die Probe ragende Stahlstift ist über einen Torsionsdraht mit einem mechanisch-elektrischen Meßumformer und dieser über eine Verstärkereinrichtung mit dem Schreibwerk verbunden. Das Meßaggregat ist zur Kompensation der von außen einwirkenden Erschütterungen mit einem Öldämpfer versehen. Durch die mit Eintritt der Gerinnung entstehenden Fibrinfäden überträgt sich die Drehbewegung der Kuvette proportional zur Festigkeit des Gerinnsels auf den Meßstift. Durch den Meßumformer wird die Bewegung des Stiftes in ein elektrisches Signal umgewandelt und dieses anschließend soweit verstärkt, daß es ein Auslenken des beheizten Schreibzeigers bewirkt. Dieser zeichnet den Gerinnungsvorgang auf dem mit einer Geschwindigkeit von 2 mm/min fortbewegten Registrierpapier auf.

Zur Temperierung der Kuvetten wurde das Gerät 30 Minuten vor Beginn der Messungen angeschaltet. Mit einer Kunststoffpipette wurden 0,3 ml Citratblut in der Kuvette vorgelegt und zur Rekalkifizierung 0,06 ml einer 1,29%igen Calciumchloridlösung zugesetzt. Die Einfüllzeit wurde durch Drücken der Markiertaste graphisch festgehalten. Nach Durchmischen der Probe wurde der Meßstift bis zum Anschlag in die Probe versenkt und der Kuvetteninhalt vorsichtig mit Paraffinöl überschichtet.

Die Auswertung erfolgte mit Hilfe einer gerätespezifischen Schablone (TEG-Meter, Hellige). Dabei wurden folgende Meßgrößen registriert (siehe auch Abb. 7):

- Reaktionszeit (r):

Sie umfaßt den Zeitraum zwischen Rekalkifizierung und Gerinnungseintritt und gilt als verstrichen, wenn die Auslenkung des Schreibzeigers 1 mm beträgt.

- Gerinnselbildungszeit (k):

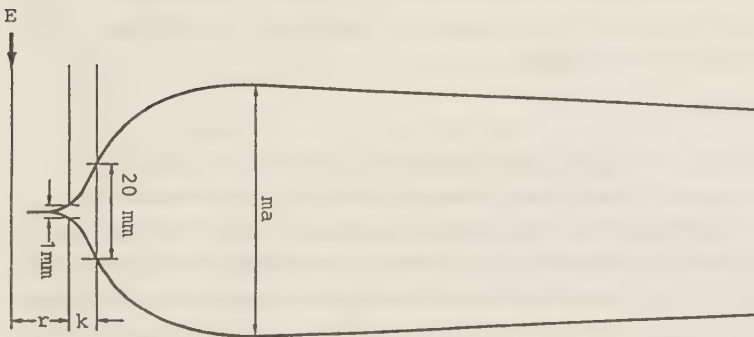
Darunter versteht man die Zeit, die vom Ende der Reaktionszeit bis

zum Erreichen einer Amplitude von $a = 20 \text{ mm}$ verstreicht.

- Maximale Amplitude (ma):

Sie gibt den höchsten erreichten Amplitudenabstand beider Kurvenschenkel in mm an und gilt als Maß für die Thrombusqualität und -festigkeit.

Abb. 7: Physiologisches Thrombelastogramm mit den dazugehörigen Maßgrößen



Zeichenerklärung:

r = Reaktionszeit

k = Gerinnselbildungszeit

ma = Maximalamplitude

Die plasmatischen Gerinnungsbestimmungen wurden an einem Koagulometer nach SCHMITZER und GROSS (Coagulometer, Typ 210 A2 MI, Amelung) durchgeführt. Der Arbeitsweise des Gerätes liegt das Prinzip einer automatischen Häkchenmethode zugrunde. Eine häkchenförmige Elektrode wird in kurzen Zeitabständen durch den Gerinnungsansatz gezogen. Mit Eintritt der Gerinnung stellt der am Häkchen haftende Fibrinfaden eine elektrisch leitende Verbindung zu einer zweiten, im Gerinnungsansatz stehenden Stabelektrode her. Durch den entstehenden Stromfluß wird die

eingebaute Digitaluhr automatisch abgeschaltet und die Gerinnungszeit in Sekunden und Zehntelsekunden angezeigt.

Das zur Bestimmung der Partiellen Thromboplastinzeit verwendete Reagenz enthält die Plättchenfaktor-3-Komponente Kephalin und das für die optimale Aktivierung des Faktors XII sorgende Kaolin (PTT Reagenz[®], Boehringer, Mannheim). Je 0,1 ml Citratplasma und PTT-Reagenz wurden in einem Koagulometerröhrchen gemischt und genau 3 Minuten bei 37°C inkubiert. Nach Zugabe von 0,1 ml einer auf 37°C vortemperierten Calciumchloridlösung (Calciumchlorid[®], 0,025 molar, Boehringer, Mannheim) wurde die Stoppuhr gestartet und die Zeit in Sekunden bis zum Gerinnungseintritt bestimmt.

Die Thromboplastinzeit (Quick-Wert) wurde mit Hilfe von Calcium-Thromboplastin[®] (Boehringer, Mannheim) ermittelt. Das verwendete Lyophilisat besteht aus Affenhirnthrombokinasen, den zur Aktivierung notwendigen Calciumionen und einem Heparininhibitor. Zur Herstellung des gebrauchsfertigen Reagenzes wurde die Trockensubstanz mit bidestilliertem Wasser in Lösung gebracht. 0,1 ml Citratplasma wurden im Koagulometerröhrchen vorgelegt und nach einer Inkubationszeit von 2 Minuten bei 37°C 0,2 ml des gleich temperierten Calcium-Thromboplastins[®] zugegeben. Die Thromboplastinzeit wurde in Sekunden angegeben.

Das zur Hepato-Quick-Bestimmung verwendete Reagenz besteht aus Affenhirnthromboplastin und aus an Bariumsulfat adsorbiertem Plasma (Hepato Quick[®], Boehringer, Mannheim). Nach vorschriftsmäßiger Lösung der Trockensubstanz in bidestilliertem Wasser wurden 0,2 ml Reagenz mit 10 µl Citratplasma in einem Koagulometerröhrchen vorsichtig gemischt und 2 Minuten bei 37°C inkubiert. Durch Zugabe von 0,1 ml einer auf 37°C vorgewärmten, 0,01 molaren Calciumchloridlösung (Calciumchlorid[®], 0,01 mol/l, Boehringer, Mannheim) wurde der Gerinnungsvorgang gestartet. Zur Umrechnung der mittels Koagulometer bestimmten Sekunden- in

Prozentwerte wurde eine für Schweineplasma spezifische Bezugskurve erarbeitet. Dazu wurde aus den Plasmen 5 klinisch gesunder Läuferschweine ein Normalplasmapool erstellt und mit Owren's Veronalpuffer® (Boehringer, Mannheim) folgende Verdünnungsreihe angesetzt:

VERDÜNNUNG		1+1	1+3	1+7
PLASMA	unverdünnt	0,5 ml	0,5 ml	0,5 ml
OWREN'S PUFFER	-	0,5 ml	1,5 ml	3,5 ml
PROZENT DER NORM	100	50	25	12,5

Von allen Verdünnungsstufen wurden durch Vierfachbestimmung die mittleren Gerinnungszeiten in Sekunden ermittelt und in einem Koordinatensystem gegen die entsprechenden Prozentwerte aufgetragen.

Das zur Thrombinzeitbestimmung verwendete Reagenz (Thrombin-Reagenz⁵, Boehringer, Mannheim) wurde in 1 ml bidestilliertem Wasser gelöst und auf 37°C vortemperierte. 0,2 ml Citratplasma wurden 2 Minuten lang bei 37°C inkubiert und durch Zugabe von 0,2 ml Reagenz zur Gerinnung gebracht. Die Angabe der Thrombinzeit erfolgte in Sekunden.

Zur Bestimmung des Fibrinogengehaltes in einer modifizierten Methode nach CLAUSS (1957) wurde aus Rinderplasma lyophilisiertes α -Thrombin verwendet (Multifibren®, Behring). 0,2 ml des mit Barbitol-Pufferlösung⁽⁶⁾ (Behring) im Verhältnis 1:10 verdünnten Citratplasmas wurden 60 Sekunden bei 37°C inkubiert. Anschließend wurden 0,2 ml der mit bidestilliertem Wasser hergestellten Reagenzlösung zugesetzt und die Zeit bis zum Gerinnungseintritt bestimmt. Die Fibrinogenkonzentration wurde anhand

einer dem Reagenz beiliegenden, gerätespezifischen Wertetabelle ermittelt und in mg/dl Plasma angegeben.

Richtigkeitskontrolle der plasmatischen Gerinnungsanalysen

Zur Kontrolle der globalen plasmatischen Gerinnungstests wurde Human-Citratplasma (PreciClot®, Boehringer, Mannheim), zur Überprüfung der Fibrinogenbestimmung Kontroll-Plasma für Multifibren® (Behring) eingesetzt. Dabei lagen alle Bestimmungen im angegebenen Sollbereich.

Statistische Auswertung der Ergebnisse

Für die Untersuchungsergebnisse der einzelnen Gruppen wurden ebenso wie für die Referenzbestimmungen arithmetische Mittel und Standardabweichungen berechnet:

Arithmetisches Mittel:

$$\bar{x} = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n x_i$$

Standardabweichung von den Einzelwerten:

$$s_{xx} = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2}{n - 1}}$$

Standardabweichung vom Mittelwert:

$$s_x = s_{xx} \sqrt{\frac{1}{n}}$$

In einer Varianzanalyse (T-Test) wurden die Untersuchungsergebnisse mit den jeweiligen Ausgangswerten verglichen. Unterschiede wurden als signifikant für eine Irrtumswahrscheinlichkeit von $p < 0,05$ bezeichnet.

Als Referenzbereich wurde der $(\bar{x} \pm 2s_x)$ -Bereich angegeben.

ERGEBNISSE

Ergebnisse der Untersuchungen zur Erstellung von Referenzbereichen

Tabelle 5 zeigt die Mittelwerte ($\bar{x}$), Standardabweichungen (s_x), Referenzbereiche ($\bar{x} \pm 2s_x$) und Minimum-Maximum-Werte der untersuchten Parameter, die aus den Ergebnissen von insgesamt 39 Einzeluntersuchungen berechnet wurden. Zum Zeitpunkt der Blutentnahmen waren alle Schweine klinisch gesund.

Tab. 5:

Parameter	$\bar{x}$	s_x	$\bar{x} \pm 2s_x$	min. - max
T [°C]	39,0	0,3	38,4-39,6	38,3-39,6
E [Mio/ μ l]	5,66	0,47	4,71-6,61	4,85-6,89
Hb [g/dl]	10,4	0,9	8,6-12,2	8,6-12,6
Hk [%]	32	3	26-38	26-38
L [in 1000/ μ l]	17,5	4,8	7,9-27,1	9,2-30,6
Gb [mg/dl]	0,15	0,04	0,07-0,23	0,10-0,28
Hst [mg/dl]	30	4,1	22-38	27-43
GLDH [IU/l]	1,8	1,9	0-5,6	0,2-9,9
AST [IU/l]	17,0	6,4	4,2-29,8	3,0-35,0
CK [IU/l]	341	298	0-937	71-1787
Bo [abs./ μ l]	48	61	0-170	3-147
Th [in 1000/ μ l]	743	153	437-1049	480-1090
PTT [sec]	12,9	0,9	11,1-14,7	10,2-15,6
TPZ [sec]	10,5	0,8	8,9-12,1	9,3-13,1
HQ [sec]	20,3	1,6	17,1-23,5	17,6-26,2
[%]	127	26	75-179	66-200
TZ [sec]	24,8	3,5	17,8-31,8	19,8-32,6
Fb [mg/dl]	272	55	162-382	166-396
TEG				
- r [min]	4,8	1,1	2,6-7,0	2,5-8,0
- k [min]	1,7	0,5	0,7-2,7	0,5-3,5
- ma [mm]	67	6	55-79	55-78

Ergebnisse der Untersuchungen an mit Eperythrozoon suis infizierten, nicht splenektomierten Schweinen

Klinische, hämatologische und klinisch-chemische Veränderungen

Während des Untersuchungszeitraumes von insgesamt 23 Tagen zeigten die sieben mit Eperythrozoon suis infizierten, nicht entmilzten Schweine (Nr. 1 - 7) keine für Eperythrozoonose charakteristischen klinischen Symptome. Darüberhinaus ergaben sich keine Hinweise auf eine Beeinträchtigung der Hämostase.

Bei Tier Nr. 4 entwickelte sich ab dem 7. Tag nach der Infektion mit Eperythrozoon suis ein exsudatives Ekzem, das sich, vom Halsbereich ausgehend, auf die gesamte Körperoberfläche ausbreitete und von einer vorübergehenden Störung des Allgemeinbefindens sowie einer fieberhaften Erhöhung der inneren Körpertemperatur begleitet war. Bei der bakteriologischen Untersuchung einer Hauttupferprobe wurde eine Infektion mit Staphylokokkus hyicus festgestellt. Labordiagnostisch war neben einer mäßigen Erhöhung der Leukozytenzahl eine deutliche Eosinophilie (bis 849 Zellen / μ l Blut) erkennbar. Die Untersuchung auf Eperythrozoon suis im gefärbten Blutaussstrich verlief negativ. Nach gezielter parenteraler Antibiose klangen die Veränderungen wieder ab.

Eine fieberhafte Erhöhung der Körpertemperatur bei einem weiteren Tier (Nr. 7) am Tag 20 post infectionem, die in zeitlichem Zusammenhang mit einem pathologischen Auskultationsbefund der Lunge stand, konnte durch parenterale Applikation eines mykoplasmenwirksamen Antibiotikums (Tylosin®, Albrecht) erfolgreich therapiert werden. Auch in diesem Fall waren im gefärbten Blutaussstrich keine Eperythrozoen nachweisbar.

Bei einem Teil der untersuchten Tiere wurden wiederholt katarrhalische Enteritiden und entzündliche Gelenksergüsse beobachtet, die bei mildem Verlauf und ohne Einleitung spezieller Therapiemaßnahmen innerhalb weniger Tage wieder abklangen.

Nach Abschluß der Untersuchungsphase wurden bei den Schweinen eine Splenektomie vorgenommen. Der Eingriff führte bei allen Tieren binnen

3 bis 5 Tagen zur klinischen Manifestation der Eperythrozoonose und diente damit als Beweis für die stattgehabte Infektion mit Eperythrozoon suis.

In den Tabellen 6 und 7 bzw. den Abbildungen 8 und 9 sind die statistisch ausgewerteten Ergebnisse der im Rahmen der Fragestellung interessanten hämatologischen und klinisch-chemischen Parameter dargestellt. Der Ausgangswert stellt dabei das arithmetische Mittel aus zwei bis drei vor der Infektion durchgeführten Einzeluntersuchungen dar.

Die Erythrozytenzahl fiel im Verlauf der Untersuchungsphase bei allen Tieren geringgradig ab und war am Tag 23 nach der Infektion gegenüber dem Ausgangswert um durchschnittlich 0,44 Mio/ μ l vermindert (siehe Tab. 6 und Abb. 8). Die Veränderung war nicht signifikant ($p > 0,05$).

Der Nachweis des Erregers im Blutaussstrich verlief in zwei Fällen positiv (siehe Tab. 6 und Abb. 8). Bei Tier Nr. 5 waren am 7., bei Tier Nr. 3 am 9. Tag post infectionem jeweils 10 von 1000 Erythrozyten mit Eperythrozoon suis befallen.

Die Zahl der eosinophilen Granulozyten wies sowohl zwischen den Einzeltieren als auch zu verschiedenen Untersuchungszeitpunkten gleicher Tiere große Schwankungen auf. Dennoch war insgesamt eine Zunahme und am Tag 17 und 23 post infectionem eine signifikante Erhöhung der Eosinophilenzahl gegenüber der mittleren Ausgangszahl zu erkennen ($p < 0,05$; siehe Tab. 6 und Abb. 8). Ab dem 11. Tag lag der Wert im oberen Bereich bzw. über dem Referenzbereich.

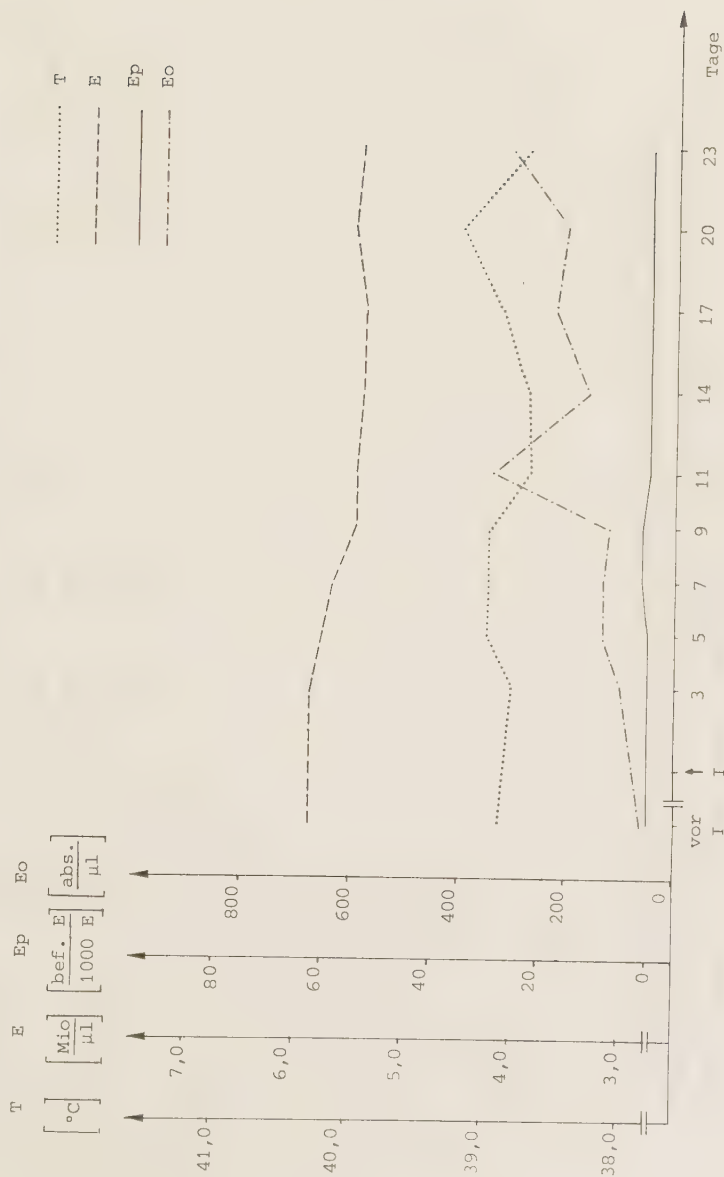
Die Leukozytenzahl wurde durch die Infektion mit Eperythrozoon suis nicht verändert.

Unbeeinflusst blieben auch der Bilirubin- und Harnstoffgehalt und die Serumaktivität der Enzyme Glutamat-Dehydrogenase, Aspartat-Aminotransferase und Creatin-Kinase (siehe Tab. 7 und Abb. 9).

Tab. 6: Mittelwerte ($\bar{x}$) und Standardabweichungen (s) von Temperatur (T in °C), Erythrozytenzahl (E in Mio/ μ l), Eperythrozoenbefall der Erythrozyten (Ep in bef. E /1000E) und Zahl der eosinophilen Granulozyten (Eo in abs. Zahl/ μ l) bei mit Eperythrozoen suis infizierten, nicht splenektomierten Schweinen (Nr. 1 - 7)

		vor I											
		TnI		3	5	7	9	11	14	17	20	23	
T	$\bar{x}$	38,9		38,8	39,0	38,0	39,0	38,7	38,7	38,9	39,2	38,7	
	s $\bar{x}$	0,4		0,3	0,3	0,6	0,3	0,4	0,4	0,9	0,8	0,3	
	s $\bar{x}$	0,1		0,1	0,1	0,2	0,1	0,1	0,1	0,3	0,3	0,1	
	n	7		7	7	7	7	7	7	7	7	7	
E	$\bar{x}$	5,86		5,87	5,48	5,69	5,47	5,48	5,43	5,40	5,49	5,44	
	s $\bar{x}$	0,53		0,82	0,45	0,56	0,57	0,45	0,49	0,68	0,61	0,64	
	s $\bar{x}$	0,12		0,31	0,17	0,21	0,22	0,17	0,18	0,26	0,23	0,24	
	n	7		7	7	7	7	7	7	7	7	7	
Ep	$\bar{x}$	0		0	0	1	1	0	0	0	0	0	
	s $\bar{x}$	0		0	0	4	4	0	0	0	0	0	
	s $\bar{x}$	0		0	0	1	1	0	0	0	0	0	
	n	7		7	7	7	7	7	7	7	7	7	
Eo	$\bar{x}$	63		104	132	136	129	339	167	228*	207	260*	
	s $\bar{x}$	64		75	91	96	122	322	75	108	93	26	
	s $\bar{x}$	15		28	34	36	46	144	38	49	47	12	
	n	7		7	7	7	7	5	4	5	4	5	

Abb. 8: Verlauf von Temperatur (T), Erythrozytenzahl (E), Eperythrozytenbefall der Erythrozyten (Ep) und Zahl der eosinophilen Granulozyten (Eo) bei mit Eperythrozyten suis infizierten, nicht splenektomierten Schweinen (Nr. 1 - 7)



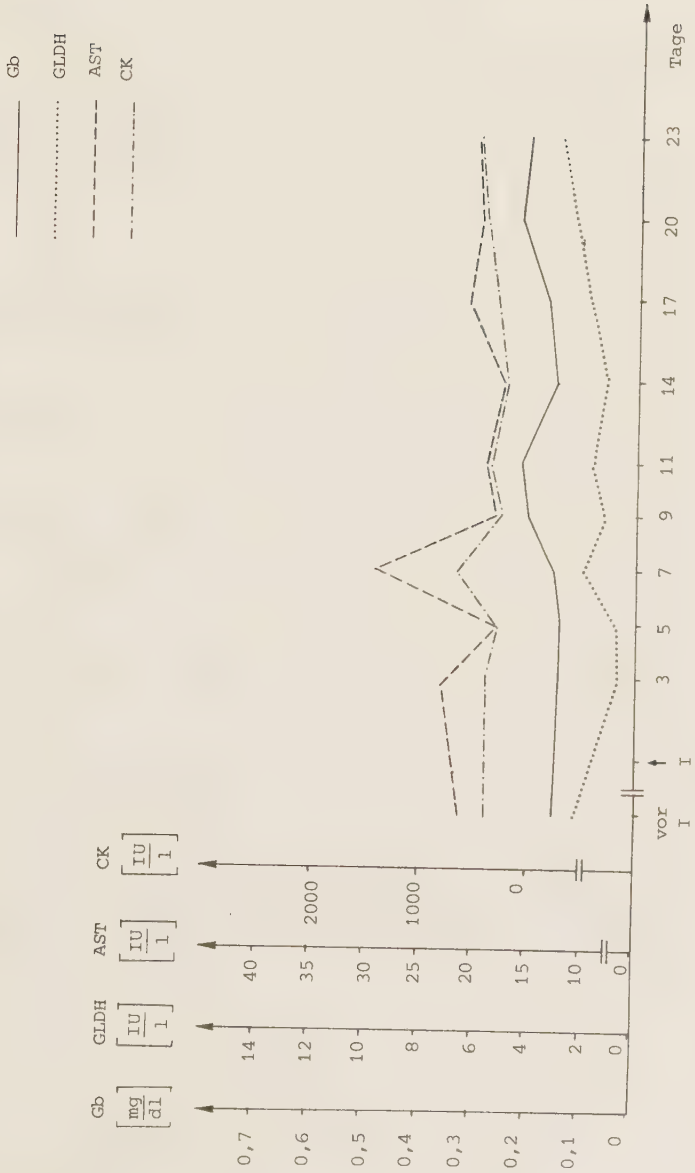
Tab. 7: Mittelwerte ($\bar{x}$) und Standardabweichungen (s) von Gesamtbilirubin (Gb in mg/dl), Glutamyl-Dehydrogenase (GLDH in IU/l), Aspartat-Aminotransferase (AST in IU/l) und Creatin-Kinase (CK in IU/l) bei mit Eperythrozoon suis infizierten, nicht splenektomierten Schweinen (Nr. 1 - 7)

	vor I	TnI	3	5	7	9	11	14	17	20	23
Gb	$\bar{x}$ 0,15 s_x 0,05 s_z 0,05	0,14 0,03 0,03	0,14 0,03 0,03	0,14 0,03 0,01	0,15 0,05 0,03	0,20 0,09 0,03	0,21 0,08 0,03	0,15 0,03 0,09	0,17 0,07 0,03	0,21 0,10 0,04	0,20 0,06 0,02
GLDH	$\bar{x}$ 2,1 s_x 2,6 s_z 0,6	0,6 0,3 0,1	0,6 0,3 0,1	0,6 0,8 0,3	1,9 0,7 0,2	1,1 0,6 0,2	1,5 0,6 0,2	1,0 0,7 0,3	1,6 1,1 0,4	2,2 1,5 0,6	2,8 2,3 0,9
AST	$\bar{x}$ 21,2 s_x 5,0 s_z 1,2	22,9 11,6 4,4	17,6 6,1 2,3	28,8 10,4 3,9	18,1 1,7 0,6	18,6 8,4 3,2	17,1 3,2 1,2	20,6 8,9 3,4	19,4 7,2 2,7	19,8 5,9 2,2	
CK	$\bar{x}$ 380 s_x 376 s_z 86	365 210 79	297 148 56	627 596 225	307 117 44	354 384 145	207 76 29	277 147 56	379 461 174	486 529 200	

n = 7

* = Signifikante Veränderung der Meßgrößen gegenüber den Ausgangswerten für $p < 0,05$

Abb. 9: Verlauf von Gesamtbilirubin (Gb), Glutamat-Dehydrogenase (GLDH), Aspartat-Aminotransferase (AST) und Creatin-Kinase (CK) bei mit Eperythrozoon suis infizierten, nicht splenektomierten Schweinen (Nr. 1 - 7)



Veränderung der Parameter des Hämostasesystems

Die Ergebnisse der gerinnungsanalytischen Untersuchungen sind in den Tabellen 8 bis 10 bzw. den Abbildungen 10 bis 12 dargestellt.

Die Partielle Thromboplastinzeit und die Thromboplastinzeit nach Quick zeigten ebenso wie der Hepato Quick und die Thrombinzeit keine signifikante Abweichung gegenüber den Ausgangswerten (siehe Tab. 8 und 9 bzw. Abb. 10 und 11).

Der mittlere Fibrinogengehalt des Plasmas stieg bis zum Tag 11 nach Infektion mit *Eperythrozoon suis* mäßig an und war zu diesem Untersuchungszeitpunkt gegenüber dem Ausgangswert signifikant erhöht ($\bar{x} = 401 \text{ mg/dl}$; $p < 0,05$). Bis zum Tag 23 reduzierte sich der Wert wieder auf das Ausgangsniveau (siehe Tab. 9 und Abb. 11). Beim Vergleich der individuellen Fibrinogenverlaufskurven ließ sich jedoch kein einheitlicher Verlauf erkennen. Der bei den Einzeltieren zu unterschiedlichen Zeitpunkten beobachtete Anstieg des Fibrinogenspiegels war in der Mehrzahl der Fälle mit vorübergehenden entzündlichen Erkrankungen des Atmungs-, Verdauungs- oder Bewegungsapparates vergesellschaftet.

Die mittlere Thrombozytenzahl fiel im Verlauf der postinfektiösen Phase gegenüber dem durchschnittlichen Ausgangswert geringgradig ab. Die Abweichung war insgesamt signifikant von Tag 9 bis Tag 20 nach Infektion ($p < 0,05$; siehe Tab. 9 und Abb. 11), wies aber bei den Einzeltieren zeitliche Verschiebungen auf. Bei einem Tier (Nr. 5) war keine Abnahme der Thrombozytenzahl feststellbar, bei zwei weiteren (Nr. 4 und 7) wurden die tiefsten Werte bereits wenige Tage nach der Infektion erreicht. Die Parameter des Thrombelastogrammes (Reaktionszeit, Gerinnselbildungszeit, maximale Thrombuselastizität) bewegten sich im Bereich der üblichen Schwankungen und wiesen keine signifikanten Abweichungen auf (siehe Tab. 10 und Abb. 12).

Tab. 8: Mittelwerte ($\bar{x}$) und Standardabweichungen (s) von Partieller Thromboplastinzeit (PTT in sec), Thromboplastinzeit nach Quick (TPZ in sec) und Hepato Quick (HQt in sec; Hqr in %) bei mit Eperythrozoon suis infizierten, nicht splenektomierten Schweinen (Nr. 1 -7)

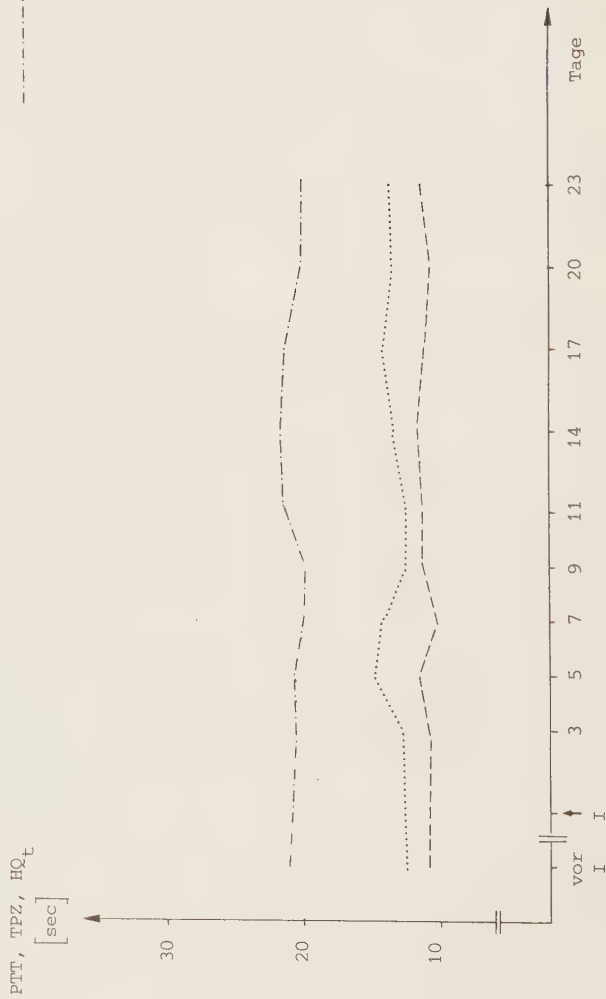
vor I		TnI	3	5	7	9	11	14	17	20	23
PTT	$\bar{x}$	12,7	12,8	14,7	14,2	12,5	12,5	13,4	14,1	13,7	13,9
	s _n	0,8	1,9	4,0	2,8	1,8	1,1	2,0	3,0	1,2	0,9
	s _z	0,2	0,7	1,5	1,1	0,7	0,4	0,8	1,1	0,5	0,3
TPZ	$\bar{x}$	10,9	10,6	11,5	10,1	11,3	11,2	11,5	11,0	10,7	11,6
	s _n	0,9	1,3	1,3	1,3	1,0	0,6	0,9	0,5	1,1	0,7
	s _z	0,2	0,5	0,5	0,5	0,4	0,2	0,3	0,2	0,4	0,3
HQt	$\bar{x}$	21,1	20,5	20,8	20,0	19,9	21,4	21,8	21,6	20,1	20,0
	s _n	1,6	0,9	2,0	1,5	0,5	1,2	1,2	2,2	1,5	1,2
	s _z	0,4	0,4	0,7	0,6	0,2	0,5	0,5	0,8	0,6	0,5
Hqr	$\bar{x}$	112	121	121	125	131	108	103	113	134	131
	s _n	20	19	25	28	9	16	15	42	34	23
	s _z	5	7	10	11	3	6	6	16	13	9

n = 7

* = Signifikante Veränderung der Meßgrößen gegenüber den Ausgangswerten für $p < 0,05$

Abb. 10: Verlauf von Partieller Thromboplastinzeit (PTT), Thromboplastinzeit nach Quick (TPZ) und Hepato Quick (HQ_t) bei mit Eperythrozoon suis infizierten, nicht splenektomierten Schweinen (Nr. 1 - 7)

..... PTT
 ----- TPZ
 - - - - - HQ_t



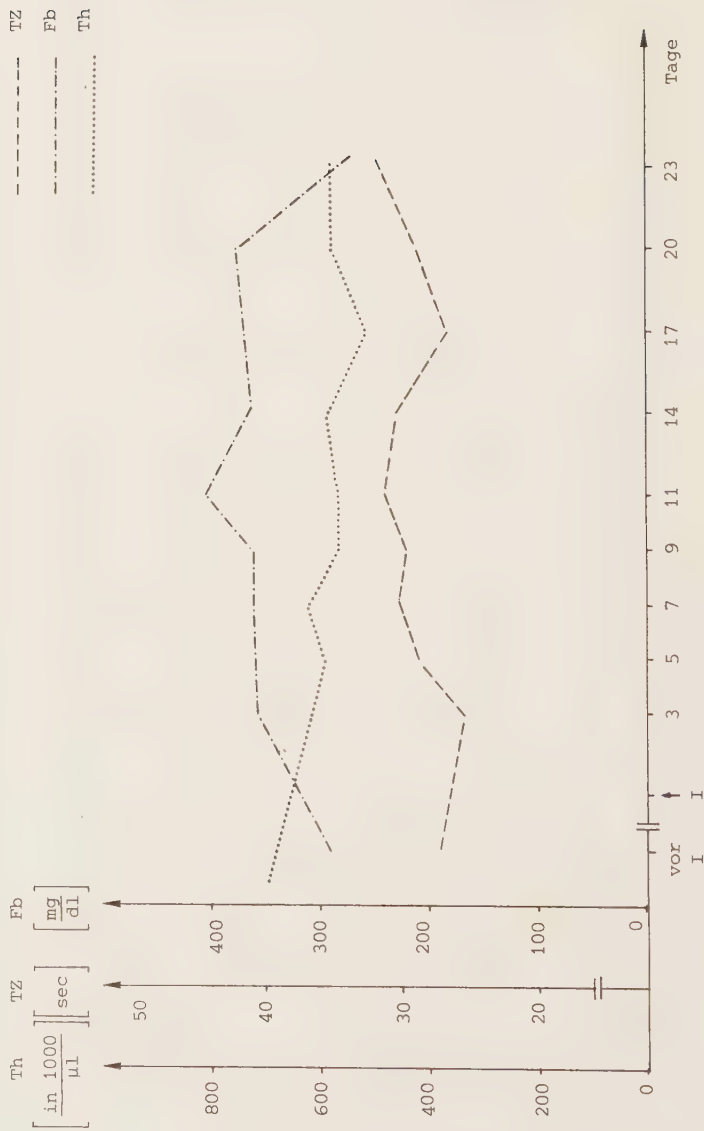
Tab. 2: Mittelwerte ($\bar{x}$) und Standardabweichungen (s) von Thrombinzeit (TZ in sec), Fibrinogen-
gehalt im Plasma (Fb in mg/dl) und Thrombozytenzahl (Th in 1000/ μ l) bei mit Eperythrozoon suis
infizierten, nicht splenektomierten Schweinen (Nr. 1 - 7)

vor I		TnI	3	5	7	9	11	14	17	20	23
TZ	$\bar{x}$	27,2	25,4	28,8	29,9	29,7	31,0	30,1	26,8	28,6	31,6
	s _x	3,3	3,3	4,7	4,5	6,2	5,5	6,3	4,2	3,0	3,6
	s _z	0,8	1,3	1,8	1,7	2,4	2,1	2,4	1,6	1,1	1,4
Fb	$\bar{x}$	290	356	336	360	363	401*	363	369	375	281
	s _x	46	107	68	94	118	110	114	128	95	68
	s _z	11	41	26	35	44	42	43	48	36	26
Th	$\bar{x}$	692	611	591	620	565*	562*	584*	519*	571*	578
	s _x	146	209	178	173	101	91	99	90	102	134
	s _z	34	79	67	66	38	34	38	34	39	51

n = 7

* = Signifikante Veränderung der Meßgrößen gegenüber den Ausgangswerten für $p < 0,05$

Abb. 11: Verlauf von Thrombinzeit (TZ), Fibrinogengehalt im Plasma (Fb) und Thrombozytenzahl (Th) bei mit Eperythrozoon suis infizierten, nicht splenektomierten Schweinen (Nr. 1 - 7)

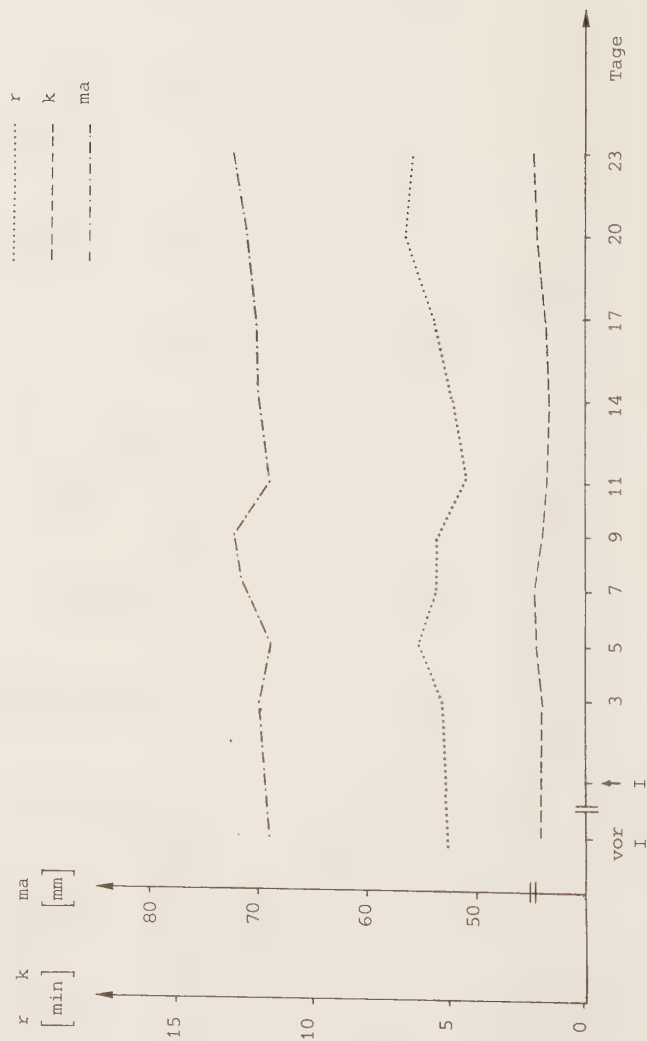


Tab. 10: Mittelwerte ($\bar{x}$) und Standardabweichungen (s) von Reaktionszeit (r in min), Gerinnungszeit (k in min) und Maximalamplitude (ma in mm) im Thrombelastogramm (TEG) von mit Eperythrozoon suis infizierten, nicht splenektomierten Schweinen (Nr. 1 - 7)

	vor I	TnI	3	5	7	9	11	14	17	20	23
r	$\bar{x}$	5,0	5,3	6,1	5,4	5,4	4,4	4,8	5,5	6,6	6,3
	s	1,4	1,5	1,1	1,2	1,6	1,5	1,4	1,8	1,8	1,1
	s	0,3	0,6	0,4	0,5	0,6	0,7	0,5	0,7	0,7	0,4
	n	7	7	7	7	7	5	7	7	7	7
k	$\bar{x}$	1,7	1,6	1,8	1,9	1,6	1,4	1,4	1,5	1,8	1,9
	s	0,6	0,4	0,6	0,6	0,8	0,4	0,4	0,4	0,6	0,4
	s	0,1	0,1	0,2	0,2	0,3	0,3	0,1	0,2	0,7	0,1
	n	7	7	7	7	7	5	7	7	7	7
ma	$\bar{x}$	69	70	69	71	72	69	70	70	71	72
	s	5	5	2	4	3	4	2	4	5	4
	s	1	2	1	2	1	2	1	2	2	1
	n	7	7	7	7	7	5	7	7	7	7

* = Signifikante Veränderung der Meßgrößen gegenüber den Ausgangswerten für $p < 0,05$

Abb. 12: Verlauf von Reaktionszeit (r), Gerinnselbildungszeit (k) und Maximalamplitude (ma) im Thrombelastogramm von mit Eperythrozoon suis infizierten, nicht splenektomierten Schweinen (Nr. 1 - 7)



Ergebnisse der Untersuchungen an splenektomierten, mit Eperythrozoon suis infizierten Schweinen

Bei allen mit Eperythrozoon suis infizierten Schweinen (Nr. 1 - 9) kam es 3 bis 5 Tage nach der Splenektomie zur klinischen Manifestation der Erkrankung in Form rezidivierender, mit Rickettsiämie und Fieber einhergehender Anfälle. Während des Beobachtungszeitraumes von insgesamt 51 Tagen traten bei den untersuchten Tieren ein oder mehrere Fieberschübe auf, die durch unterschiedlich lange Phasen klinischer Unauffälligkeit getrennt waren. Die Ergebnisse der im Rahmen der Fragestellung interessanten hämatologischen und klinisch-chemischen sowie der gerinnungsanalytischen Untersuchungen wurden für die ersten beiden Anfallsphasen statistisch ausgewertet (Tab. 11 bis 15) und graphisch dargestellt (Abb. 13 bis 17). Als Ausgangswert und damit als Bezugspunkt für die Signifikanzprüfung der Meßwerte wurde der Tag -3 vor dem ersten bzw. der Tag -2 vor dem zweiten eperythrozoonotischen Anfall gewählt. Die Untersuchungswerte der Einzeltiere sind dem Tabellenanhang zu entnehmen. Als "Tag 0" des ersten und zweiten eperythrozoonotischen Anfalles wurde dabei jener Tag definiert, an dem der Krankheitsprozeß bezüglich der klinischen und labordiagnostischen Befunde seinen Höhepunkt erreichte und deshalb die Einleitung therapeutischer Maßnahmen erforderlich machte.

Klinische, hämatologische und klinisch-chemische Veränderungen

Das klinische Bild der akuten Anfallsphasen war gekennzeichnet durch plötzliche Inappetenz, Mattigkeit, Dyspnoe und fieberhaften Anstieg der Körpertemperatur auf bis zu 41,9°C. Nach 1 bis 2 Tagen wurde die Körperoberfläche der Tiere ausgesprochen blaß, die Schleimhäute verfärbten sich ikterisch. Bei der Applikation von Medikamenten fiel eine vermehrte Blutungsneigung an den Injektionsstellen auf. Die innere Körpertemperatur war im Verlauf der ersten Anfalles 4 Tage, während des zweiten Fieberschubes 2 Tage lang signifikant erhöht ($p < 0,05$; siehe Tab. 11). Ein Tier (Nr. 8) zeigte vorübergehend zentralnervöse Erscheinungen (Apathie, Seitenlage, Ruderbewegungen, Schüttelkrämpfe).

Schwein Nr. 6 verstarb am Tag 2 der ersten Anfallsphase an den Folgen der Rickettsiämie. Bei der pathologisch-anatomischen Untersuchung dieses Tieres fielen neben der ausgeprägten Anämie und dem dezenten generalisierten Ikterus subendokardiale Blutungen auf.

Trotz erfolgreicher therapeutischer Bekämpfung der Rickettsiämie kamen zwei Tiere (Nr. 3 und 4) im Anschluß an die erste Anfallsphase nach progredienter Verschlechterung des Allgemeinbefindens und zunehmender zyanotischer Verfärbung von Ohren und Rüsselscheibe ad exitum. Ein weiteres Tier (Nr. 5) wurde aufgrund derselben Symptomatik nach der zweiten Fieberphase euthanasiert. Auskultatorisch war bei diesen drei Schweinen ein systolisches Herzgeräusch festgestellt worden. Der klinische Verdacht auf Endocarditis valvularis thromboticans fand durch die pathologisch-anatomische Untersuchung Bestätigung. Darüberhinaus wurden bei einem der Tiere (Nr. 4) zahlreiche Blutungen in der Niere festgestellt.

Den Fieberanfällen lag bei allen untersuchten Tieren eine massive Vermehrung von Eperythrozoon suis zugrunde. Die Zunahme der Erregerzahl war im gefärbten Blutausschrieb bereits 1 bis 2 Tage vor dem Temperaturanstieg feststellbar. Zum Zeitpunkt der stärksten Rickettsiämie wiesen in der ersten Anfallsphase 96%, beim zweiten Fieberschub 77% der Erythrozyten einen Befall mit Eperythrozoon suis auf (siehe Tab. 11 und

Abb. 13). Spätestens zwölf Tage nach dem Temperaturanstieg war der Erreger im Blutaussstrich nicht mehr nachweisbar.

Bei allen 9 Tieren hatte die Rickettsiämie die Ausbildung einer schweren Anämie zur Folge. Die mittlere Erythrozytenzahl fiel in der posttherapeutischen Phase des ersten eperythrozoonotischen Anfalles bis zum Tag 6 nach Medikationsbeginn kontinuierlich ab ($\bar{x}$ = 2,26 Mio/ μ l). In der Folgezeit nahm die Zahl der roten Blutkörperchen zwar wieder zu, erreichte aber bei keinem der Tiere bis zum Beginn der zweiten Anfallsphase ihren ursprünglichen Wert. Die erneute Erregervermehrung zog demzufolge eine weitere Verminderung der Erythrozytenzahl auf bis zu 1,12 Mio/ μ l (Tier Nr. 7) nach sich. Absolut betrachtet war aber die Erythrolyse nach dem zweiten Fieberschub geringer als nach der ersten Rickettsiämie (siehe Tab. 11 und Abb. 13).

Hämoglobin und Hämatokrit veränderten sich gleichsinnig und proportional der Zahl der roten Blutzellen.

Die Leukozytenzahl verhielt sich bei den einzelnen Tieren uneinheitlich. In der Mehrzahl der Fälle ging die Rickettsiämie mit einer Vermehrung der weißen Blutzellen (bis zu 34 800/ μ l Blut; Tier Nr. 9; Tag 0 des ersten Anfalles) einher. Bei drei Tieren (Nr. 3, 4 und 6) war keine deutliche Zunahme der Leukozytenzahl feststellbar.

Die Zahl der eosinophilen Granulozyten stieg im Anschluß an den ersten eperythrozoonotischen Anfall an und war an Tag 6 und Tag 8 nach Therapiebeginn gegenüber dem mittleren Ausgangswert signifikant erhöht ($p < 0,05$; siehe Tab. 11 und Abb. 13). Nach der zweiten Anfallsphase war keine deutliche Zunahme der Eosinophilenzahl feststellbar.

Im Verlauf beider Anfallsphasen war eine deutliche Zunahme des Harnstoffgehaltes im Serum mit Extremwerten bis zu 70 mg/dl (Schwein Nr. 1, zweiter Anfall) zu beobachten.

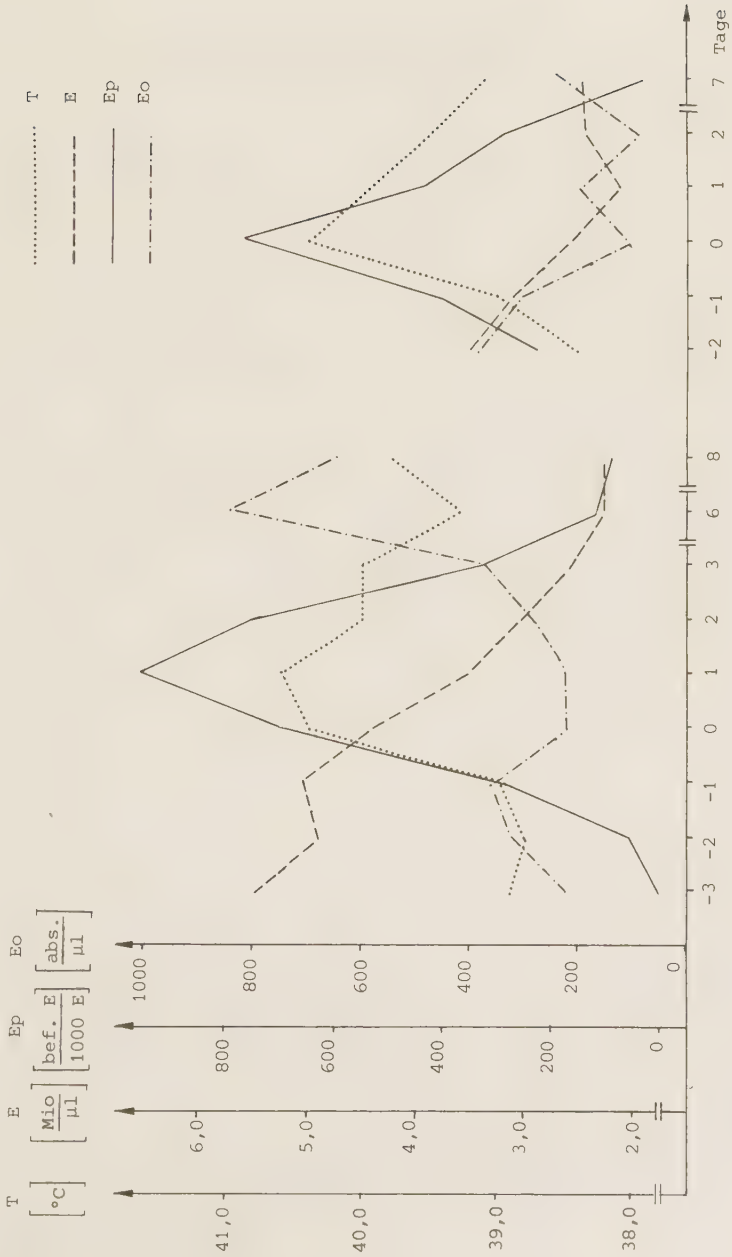
Der Gesamtbilirubingehalt des Serums war während der ersten Anfallsphase von Tag 1 bis Tag 3 nach Therapiebeginn signifikant erhöht ($p < 0,05$), wobei der höchste durchschnittliche Wert am Tag 3 nach Therapiebeginn ($\bar{x}$ = 0,58 mg/dl) erreicht wurde. Beim zweiten Anfall war ebenfalls eine Zunahme der Bilirubinkonzentration feststellbar, die aber das Signifikanzniveau nicht erreichte ($p > 0,05$; siehe Tab. 12 und Abb. 14).

Tab.11: Mittelwerte ($\bar{x}$) und Standardabweichungen (s) von Temperatur (T in °C), Erythrozytenzahl (E in Mio/ μ l), Eperythroosenbefall der Erythrozyten (Ep in bef. E/1000E) und Zahl der eosinophilen Granulozyten (Eo in abs. Zahl/ μ l) bei splenektomierten, mit Eperythrozoen suis infizierten Schweinen (Nr. 1 - 9; 1. und 2. Anfallsphase)

Tage	-3	-2	-1	0	1	2	3	6	8	-2	-1	0	+1	+2	+7
T	$\bar{x}$	38,9	38,8	39,0	40,4*	40,6*	40,0	40,1	39,2	39,8	38,4	39,0	40,4*	39,9*	39,1
	s _x	0,8	0,4	0,3	0,6	0,9	0,6	0,1	0,8	1,1	0,9	0,3	0,8	0,9	1,1
	s _z	0,3	0,2	0,1	0,2	0,3	0,2	0,4	0,5	0,6	0,4	0,1	0,3	0,4	0,3
	n	5	7	9	9	9	8	8	3	3	4	6	6	6	4
E	$\bar{x}$	5,46	4,88	5,01	4,41*	3,55*	3,05*	2,58*	2,26*	2,27*	3,50	3,11	2,60	2,15*	2,47
	s _x	0,44	0,81	0,77	0,74	0,67	0,46	0,51	0,26	0,16	0,92	1,11	0,88	0,87	0,87
	s _z	0,20	0,31	0,26	0,25	0,22	0,16	0,18	0,15	0,93	0,46	0,45	0,36	0,35	0,44
	n	5	7	9	9	9	8	8	3	3	4	6	6	6	4
Ep	$\bar{x}$	0	59	289*	689*	956*	750*	331*	117	92	225	400	767*	433	38
	s _x	0	43	190	267	88	239	274	76	95	189	228	151	378	25
	s _z	0	16	63	89	29	85	97	54	55	95	93	62	154	13
	n	5	7	9	9	9	8	8	3	3	4	6	6	6	4
Eo	$\bar{x}$	225	327	360	220	224	289	371	840*	635*	382	304	102	198	224
	s _x	249	148	232	206	187	210	335	564	395	194	339	88	193	482
	s _z	112	74	77	78	71	74	127	326	228	112	170	51	86	41
	n	5	4	9	8	8	8	7	3	3	3	4	3	5	5

* = Signifikante Veränderung der Meßgrößen gegenüber Tag -3 des ersten bzw. Tag -2 des zweiten Anfalles für $p < 0,05$
 Tag 0 = Klinischer Höhepunkt der Krankheit, Therapiebeginn

Abb. 13: Verlauf von Temperatur (T), Erythrozytenzahl (E), Eperythrozombefall der Erythrozyten (Ep) und Zahl der eosinophilen Granulozyten (Eo) bei splenektomierten, mit Eperythrozoon suis infizierten Schweinen (Nr. 1 - 9) während der 1. und 2. Anfallsphase



Die Glutamat-Dehydrogenase zeigte im Verlauf des ersten eperythrozoonotischen Anfalles eine geringgradige, gegenüber dem Ausgangswert nicht signifikante Aktivitätszunahme ($p > 0,05$; siehe Tab. 12 und Abb. 14).

Deutlicher ausgeprägt war der Anstieg der Aspartat-Aminotransferase, der im Verlauf beider Fieberschübe zu beobachten war. Die Veränderung war während des ersten Anfalles stärker ausgeprägt, übertraf den Referenzbereich und war an Tag 2 und Tag 3 nach Medikationsbeginn signifikant gegenüber dem Ausgangswert ($p < 0,05$). Der durchschnittliche Höchstwert wurde am Tag 2 der ersten Anfallsphase erreicht ($\bar{x} = 52,5$ IU/l; siehe Tab. 12 und Abb. 14). Beim zweiten Anfall war die Aktivität des Enzymes am Tag 0 gegenüber Tag -2 signifikant erhöht ($\bar{x} = 44,7$ IU/l; $p < 0,05$; siehe Tab 12). Der Vergleich der Einzelwerte zeigt jedoch, daß eine deutliche Erhöhung der Aspartat-Aminotransferase in dieser Krankheitsphase nur bei zwei von 5 Tieren (Nr. 5 und Nr. 8) zu beobachten war und in einem Fall (Nr. 5) mit einer deutlichen Zunahme der Creatin-Kinase-Aktivität vergesellschaftet war.

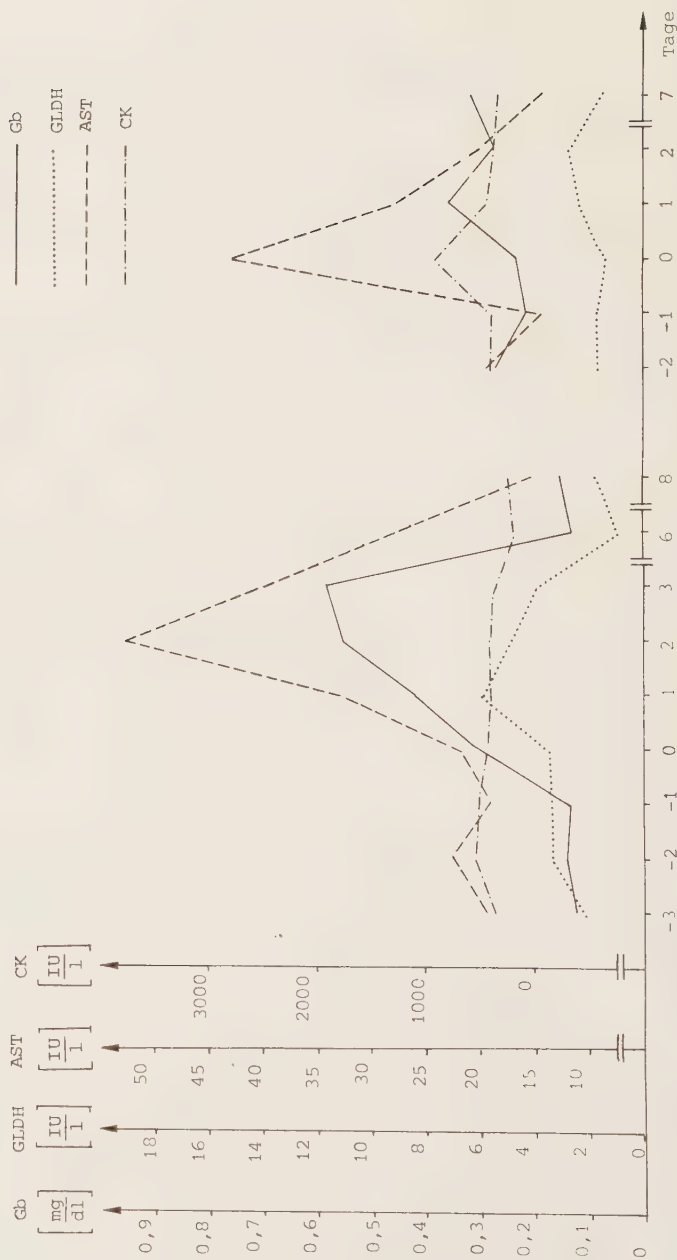
Der durchschnittliche Wert der Creatin-Kinase war zu keinem Untersuchungszeitpunkt signifikant verändert ($p > 0,05$; siehe Tab. 12).

Tab. 12: Mittelwerte ($\bar{x}$) und Standardabweichungen (s) von Gesamtbilirubin (Gb in mg/dl), Glutamat-Dehydrogenase (GLDH in IU/l), Aspartat-Aminotransferase (AST in IU/l) und Creatin-Kinase (CK in IU/l) bei splenektomierten, mit Eperythrozoon suis infizierten Schweinen (Nr. 1 - 9; 1. und 2. Anfallsphase)

Tage	-3	-2	-1	0	1	2	3	6	8	-2	-1	0	1	2	7	
Gb	$\bar{x}$	0,12	0,14	0,13	0,30	0,42*	0,55*	0,58*	0,13	0,15	0,27	0,21	0,23	0,35	0,27	0,31
	S $\times$	0,02	0,04	0,04	0,18	0,24	0,30	0,47	0,35	0,44	0,14	0,06	0,10	0,25	0,16	0,27
	S Σ	0,09	0,02	0,01	0,06	0,08	0,11	0,17	0,02	0,03	0,07	0,03	0,04	0,10	0,09	0,13
	n	5	7	9	9	9	8	8	3	3	4	6	6	6	3	4
GLDH	$\bar{x}$	2,1	3,3	3,1	3,4	5,1	4,8	3,9	0,9	1,6	1,8	1,8	1,2	2,2	2,7	1,6
	S $\times$	1,1	3,4	4,7	4,2	5,3	7,2	5,4	0,8	0,5	0,8	0,9	1,1	1,3	0,9	1,0
	S Σ	0,5	1,7	1,6	1,4	1,8	2,6	2,1	0,5	0,3	0,5	0,5	0,4	0,5	0,5	0,6
	n	5	4	9	9	9	8	7	3	3	3	3	6	6	3	3
AST	$\bar{x}$	19,3	22,1	19,2	21,4	32,6	52,5*	39,9*	13,5	16,4	19,4	14,4	44,7*	28,0	20,3	14,2
	S $\times$	2,9	5,7	6,7	7,0	11,4	31,9	22,0	3,7	3,4	9,0	3,6	21,3	17,3	4,7	5,2
	S Σ	1,3	2,8	2,3	2,3	3,8	11,3	8,3	2,1	2,0	5,2	2,1	8,5	7,0	2,7	3,0
	n	5	4	9	9	9	8	7	3	3	3	3	6	6	3	3
CK	$\bar{x}$	337	538	492	427	384	377	352	153	203	392	363	881	445	353	314
	S $\times$	145	147	355	272	234	295	429	66	45	126	154	1785	415	91	65
	S Σ	65	73	118	91	78	104	162	38	26	73	89	729	169	53	37
	n	5	4	9	9	9	8	7	3	3	3	3	6	6	3	3

* = Signifikante Veränderung der Meßgrößen gegenüber Tag -3 des ersten bzw. Tag -2 des zweiten Anfalles für $p < 0,05$
 Tag 0 = Klinischer Höhepunkt der Krankheit, Therapiebeginn

Abb. 14: Verlauf von Gesamtbilirubin (Gb), Aspartat-Aminotransferase (AST) und Creatin-Kinase (CK) bei splenektomierten, mit Eperythrozoon suis infizierten Schweinen (Nr. 1 - 9) während der 1. und 2. Anfallsphase



Veränderungen der Parameter des Hämostasesystems

Obwohl die untersuchten Tiere (Nr. 1 bis 9) im Beobachtungszeitraum keine klinischen Zeichen einer hämorrhagischen Diathese aufwiesen, ergaben die gerinnungsanalytischen Untersuchungen eindeutige Hinweise darauf, daß die akute Verlaufsform der Eperythrozoonose mit einer Beeinträchtigung des Hämostasesystems einhergeht.

Die Partielle Thromboplastinzeit war in der ersten Anfallsphase bei allen Tieren verlängert und erreichte Extremwerte bis zu 65,4 sec (Tier Nr.2, Tag 0). Die Veränderung war bei 7 Tieren (Nr. 1 bis 7) sehr deutlich, bei zwei Tieren (Nr. 8 und 9) schwach ausgeprägt. Der durchschnittliche Höchstwert wurde am Tag 0 beobachtet ($\bar{x}$ = 35,9 sec.) Die Abweichung lag deutlich über dem Referenzbereich und war von Tag 0 bis Tag 2 signifikant gegenüber dem Ausgangswert ($p < 0,05$; siehe Tab. 13 und Abb. 15). Bis zum Tag 6 nach Medikationsbeginn war der Wert wieder auf das durchschnittliche Ausgangsniveau gesunken.

Im Verlauf der zweiten Anfallsphase stieg die mittlere Partielle Thromboplastinzeit ebenfalls über den Referenzbereich hinaus an, doch war die Abweichung insgesamt schwächer ausgeprägt. Der durchschnittliche Höchstwert wurde hier erst zwei Tage nach dem Anfallshöhepunkt (Tag 0) erreicht und lag bei 22,5 sec.

Einen zeitlich nahezu parallelen Verlauf zeigte die Thromboplastinzeit nach Quick. Ihr durchschnittlicher Wert war ebenfalls in beiden Anfallsphasen über den Referenzbereich hinaus verlängert, erreichte aber das Signifikanzniveau ($p < 0,05$) nur beim ersten Fieberschub (siehe Tab. 13 und Abb. 15). Bei zwei Tieren (Nr. 8 und 9) war keine deutliche Veränderung der Quickzeit feststellbar.

Der durchschnittliche Sekundenwert des Hepato Quick stieg in der ersten Anfallsphase leicht an und erreichte seinen höchsten Wert von 24,4 sec am Tag 3 nach Therapiebeginn. Dies entsprach einer Verminderung des prozentualen Ausgangswertes um 36%. Insgesamt war die Veränderung von Tag 1 bis Tag 3 signifikant gegenüber dem Ausgangswert ($p < 0,05$; siehe Tab 13 und Abb. 15), überstieg aber den Referenzbereich nicht.

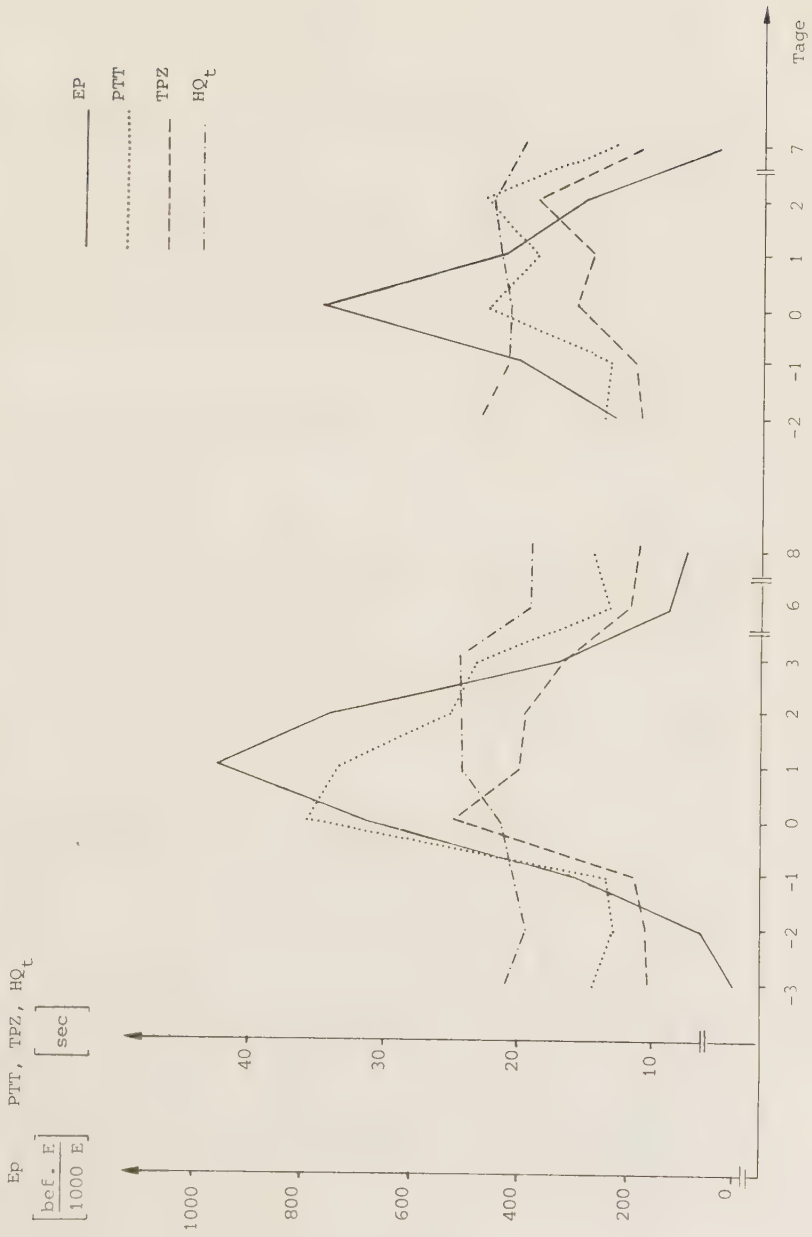
Ein Tier (Nr. 9) zeigte keine anfallsgebundene Veränderung des Hepato Quick. Während der zweiten Rickettsiämie war eine entsprechende

Tab. 13: Mittelwerte ($\bar{x}$) und Standardabweichungen (s) der Partiellen Thromboplastinzeit (PTT in sec), der Thromboplastinzeit nach Quick (TPZ in sec) und des Hepato Quick (HQt in sec; HQR in %) bei splenektomierten, mit Eperythrozoon suis infizierten Schweinen (Nr. 1 - 9; 1. und 2. Anfallsphase)

Tage	-3	-2	-1	0	1	2	3	6	8	-2	-1	0	1	2	7
PTT $\bar{x}$	14,4	13,0	13,4	35,9*	33,4*	25,2*	21,2	13,6	14,3	13,8	13,3	22,5	19,0	22,7	13,7
$s_{\bar{x}}$	0,6	0,9	1,2	15,2	9,6	10,2	5,9	1,3	2,5	0,6	1,5	10,3	11,9	18,5	1,5
s_{Σ}	0,3	0,5	0,4	5,1	3,2	3,6	2,1	0,8	1,5	0,3	0,6	4,2	4,9	10,7	0,7
n	5	3	9	9	9	8	8	3	3	4	6	6	6	3	4
TPZ $\bar{x}$	10,3	10,4	11,3	24,5*	20,0*	19,5*	16,5	10,9	11,1	10,9	11,3	15,7	14,4	18,7	11,6
$s_{\bar{x}}$	2,3	1,0	0,8	9,1	8,7	11,0	6,2	0,3	1,2	1,3	1,3	7,6	9,5	14,0	0,6
s_{Σ}	1,0	0,6	0,3	3,0	2,9	3,9	2,2	0,2	0,7	0,7	0,5	3,1	3,9	8,1	0,3
n	5	3	9	9	9	8	8	3	3	4	6	6	6	3	4
HQt $\bar{x}$	21,0	19,7	20,5	21,7	24,3*	24,1*	24,4*	19,4	19,4	22,8	21,2	21,0	21,8	22,2	19,9
$s_{\bar{x}}$	2,4	1,9	2,0	1,6	2,2	2,8	3,1	0,9	1,9	3,0	1,3	3,0	2,1	2,6	1,8
s_{Σ}	1,1	1,1	0,3	0,5	0,8	1,0	1,1	0,5	1,1	1,5	1,5	1,2	0,9	1,5	0,9
n	5	3	9	9	9	8	8	3	3	4	6	6	6	3	4
HQR $\bar{x}$	119	140	122	105	81*	83*	83*	143	153	95	111	121	108	104	140
$s_{\bar{x}}$	32	52	16	18	19	20	25	21	45	24	18	36	30	33	43
s_{Σ}	14	30	5	6	6	7	9	12	26	12	7	15	12	19	21
n	5	3	9	9	9	8	8	3	3	4	6	6	6	3	4

* = Signifikante Veränderung der Meßgrößen gegenüber Tag -3 des ersten bzw. Tag -2 des zweiten Anfalles für $p < 0,05$
 Tag 0 = Klinischer Höhepunkt der Krankheit, Therapiebeginn

Abb. 15: Verlauf der Partiellen Thromboplastinzeit (PTT), der Thromboplastinzeit nach Quick (TPZ) und des Hepato Quick (HQ_t) in Bezug zum Eperythrozoenbefall der Erythrozyten (Ep) bei splenektomierten, mit Eperythrozoon suis infizierten Schweinen (Nr. 1 - 9) während der 1. und 2. Anfallsphase



Beeinflussung des Wertes nur bei zwei Tieren (Nr. 1 und 5) zu beobachten.

Bei der Bestimmung der Thrombinzeit fiel eine insgesamt hohe individuelle und zeitliche Schwankungsbreite auf, die schon im weiten Umfang des Referenzbereiches ihren Ausdruck fand. Dennoch war mit Ausnahme von einem Tier (Nr. 1) eine leichte Verkürzung der Thrombinzeit während der ersten Anfallsphase erkennbar. Während der zweiten Rickettsiämie waren die Schwankungen der Werte zwischen den einzelnen Untersuchungszeitpunkten zu hoch, um eine definitive Aussage über eine anfallsbedingte Beeinflussung des Parameters machen zu können (siehe Tab. 14 und Abb. 16).

Die mittlere Fibrinogenkonzentration im Plasma war in der posttherapeutischen Phase des ersten eperythrozoonotischen Anfalles gegenüber dem Ausgangswert erhöht (siehe Tab. 14 und Abb. 16). Die Veränderung erreichte das Signifikanzniveau nicht ($p > 0,05$). Bei zwei Tieren (Nr. 6 und 9) war bereits am Tag -1 vor Medikationsbeginn ein deutlicher Anstieg des Wertes feststellbar, während bei einem weiteren Schwein (Nr. 4) der Fibrinogenspiegel im wesentlichen unbeeinflusst blieb. In zeitlichem Zusammenhang mit der zweiten Fieberphase war bei 5 von 6 untersuchten Tieren (Nr. 1, 5, 7, 8, 9) ein Anstieg der Fibrinogenkonzentration zu erkennen. Wegen der zeitlichen Verschiebungen ließ die Verlaufskurve der Durchschnittswerte allerdings keine einheitliche Tendenz erkennen (siehe Abb. 16).

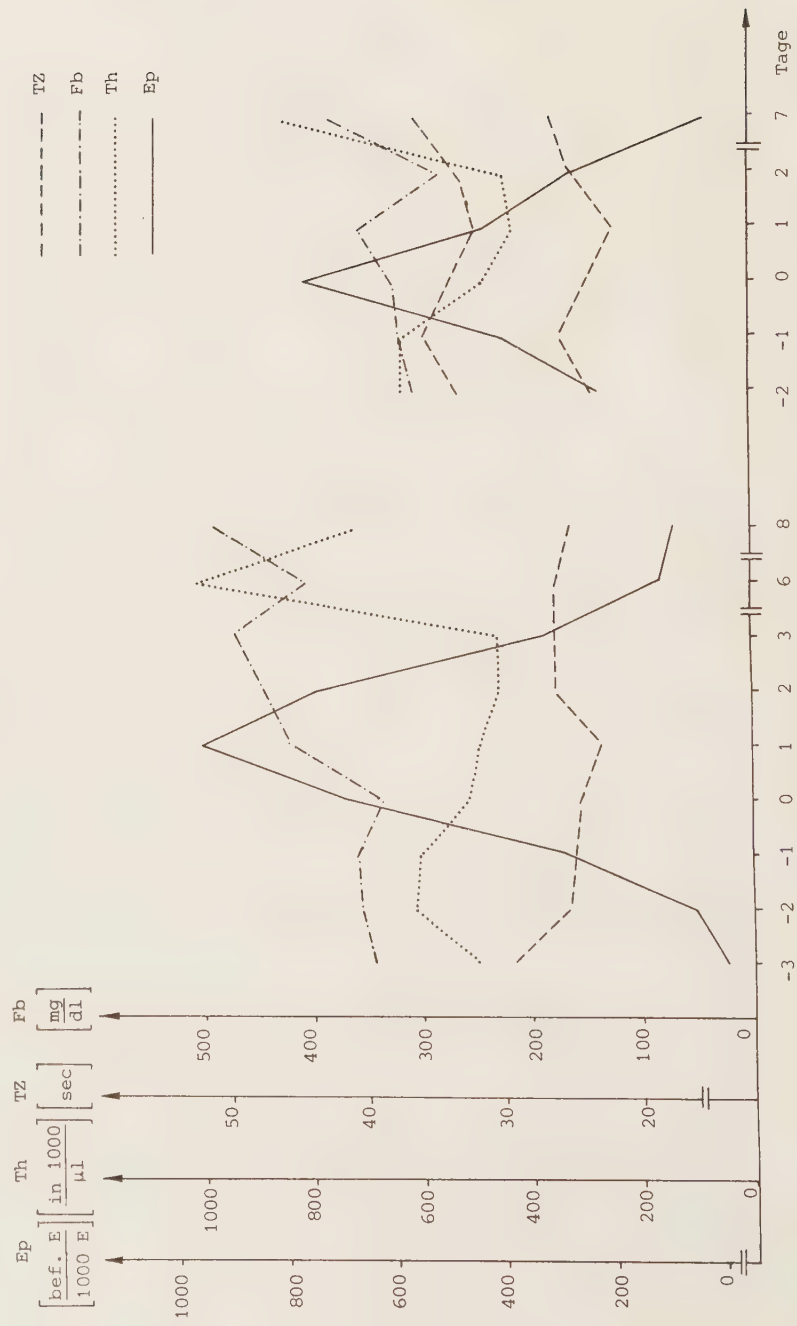
Die Zahl der Thrombozyten zeigte während der ersten Anfallsphase einen "wellenförmigen" Verlauf. Nach der außer bei zwei Tieren (Nr. 2 und 6) beobachteten initialen Zunahme der Blutplättchen zwischen operativem Eingriff (Splenektomie) und Anfallshöhepunkt (Tag 0) fiel ihre Zahl bis Tag 2 der posttherapeutischen Phase auf durchschnittlich 455 000/ μ l Blut ab. Ab dem 3. Tag nach Medikationsbeginn stieg der Wert sehr steil an und war am Tag 6 gegenüber dem Ausgangswert signifikant erhöht ($\bar{x} = 1\,003\,000/\mu$ l; $p < 0,05$). Am Tag 8 war schließlich wieder ein Abfall der Thrombozytenzahl zu erkennen (siehe Tab. 14 und Abb. 16). Bei drei Tieren (Nr. 7, 8, 9) wurde der posttherapeutische Plättchenanstieg durch die frühe zeitliche Folge der zweiten Fieberphase "kupiert". Die geschilderten Veränderungen waren in der zweiten Anfallsphase nur bei der

Tab. 14: Mittelwerte ($\bar{x}$) und Standardabweichungen (s) der Thrombinzeit (TZ in sec), des Fibrinogengehaltes im Plasma (Fb in mg/dl) und der Thrombozytenzahl (Th in 1000/ μ l) bei splenektomierten, mit Eperythrozoon suis infizierten Schweinen (Nr. 1 - 9; 1. und 2. Anfallsphase)

Tag	-3	-2	-1	0	1	2	3	6	8	-2	-1	0	1	2	7
TZ															
$\bar{x}$	29,7	25,6	25,0	24,6	23,4	26,5	26,8	26,5	25,2	23,7	26,0	23,9	22,1	23,3	26,5
s _x	9,5	1,9	5,2	4,2	2,6	4,6	4,1	1,5	4,7	1,5	2,9	3,5	2,3	4,4	1,5
s _y	4,2	1,1	1,7	1,4	1,9	1,6	1,5	0,9	2,7	0,8	1,2	1,4	0,9	2,5	0,7
n	5	3	9	9	9	8	8	3	3	4	6	6	6	3	4
Fb															
$\bar{x}$	347	358	363	340	422	445	474	408	491	310	318	328	358	283	383
s _x	146	145	97	129	148	129	116	41	133	119	118	91	49	132	102
s _y	65	84	32	43	49	46	41	24	77	60	48	37	20	76	51
n	5	3	9	9	9	8	8	3	3	4	6	6	6	3	4
Th															
$\bar{x}$	499	613	609	510	493	455	456	1003*	723	637	635	493	434	450	811
s _x	122	273	130	96	90	100	168	176	123	212	166	128	157	204	234
s _y	55	157	43	32	30	36	59	102	71	122	68	52	64	118	117
n	5	3	9	9	9	8	8	3	3	3	6	6	6	3	4

* = Signifikante Veränderung der Meßgrößen gegenüber Tag -3 des ersten bzw. Tag -2 des zweiten Anfalles für $p < 0,05$
 Tag 0 = Klinischer Höhepunkt der Krankheit, Therapiebeginn

Abb. 16: Verlauf der Thrombinzeit (TZ), des Fibrinogengehaltes im Plasma (Fp) und der Thrombozytenzahl (Th) in Bezug zum Eperythrozoenbefall der Erythrozyten (Ep) bei splenektomierten, mit Eperythrozoon suis infizierten Schweinen (Nr. 1 - 9) während der 1. und 2. Anfallsphase



Hälfte der untersuchten Tiere zu beobachten, wobei der initiale Thrombozytenanstieg hier völlig fehlte.

Die Reaktionszeit und die Gerinnselbildungszeit des Thrombelastogrammes waren in der ersten Anfallsphase bei allen Tieren verlängert (siehe Abb. 17). Die durchschnittlichen Höchstwerte beider Parameter, die am Tag 0 gemessen wurden, waren signifikant gegenüber den Ausgangswerten ($p < 0,05$; siehe Tab. 15) und lagen deutlich über dem Referenzbereich. Während der zweiten Fieberphase war die Reaktionszeit weniger stark verändert, die Gerinnselbildungszeit blieb im wesentlichen unbeeinflusst. Die Breite der Maximalamplitude nahm während der akuten Anfallsphasen kurzzeitig ab. In der posttherapeutischen Phase war eine reaktive Zunahme der Amplitudenbreite erkennbar. Dieser Anstieg war nach dem ersten Fieberschub besonders deutlich ausgeprägt und erreichte von Tag 2 bis Tag 8 Signifikanz gegenüber dem Ausgangswert ($p < 0,05$). Ab dem 6. Tag nach Medikationsbeginn lag der Wert über dem Referenzbereich (siehe Tab. 15 und Abb. 17).

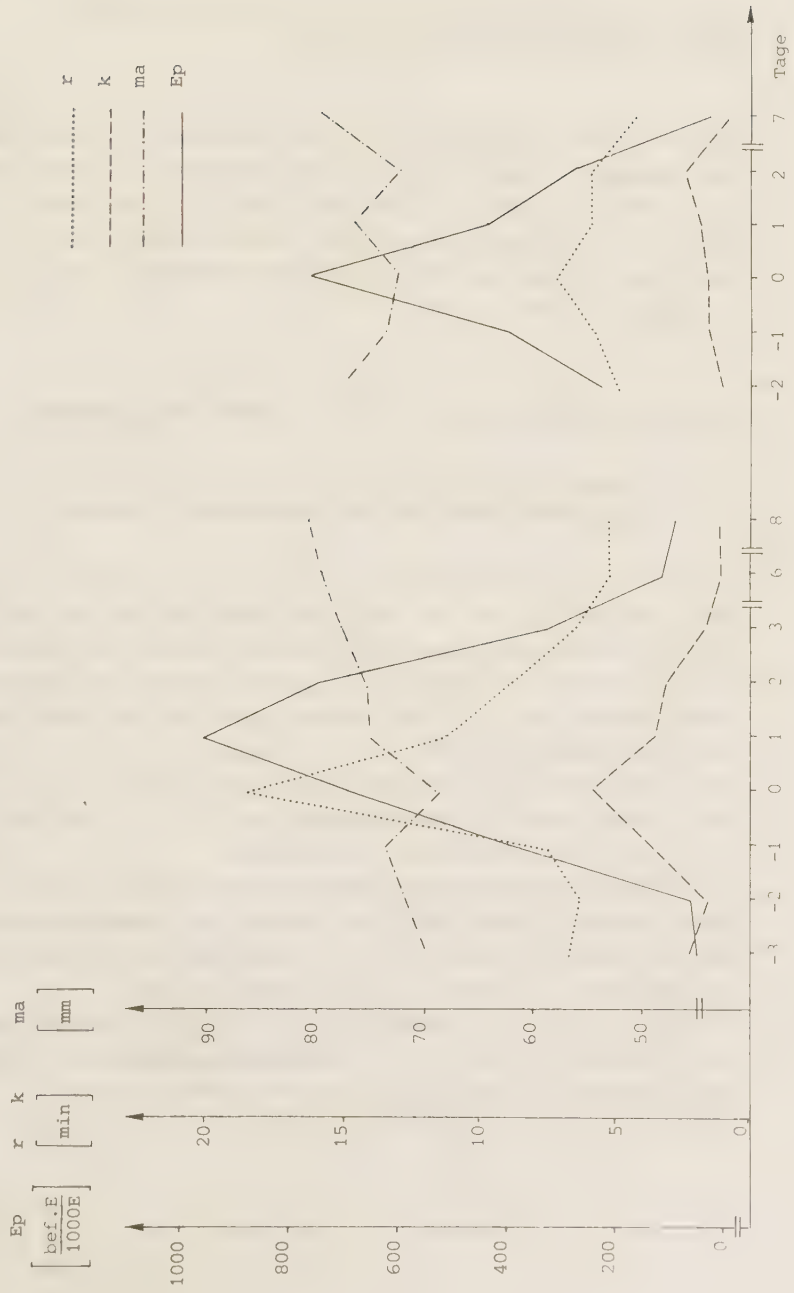
Tab. 15: Mittelwerte ($\bar{x}$) und Standardabweichungen (s) der Reaktionszeit (r in min), der Gerinnselbildungszeit (k in min) und der Maximalamplitude (ma in mm) des Thrombelastogrammes bei splenektomierten, mit Eperythrozoon suis infizierten Schweinen (Nr. 1 - 9; 1. und 2. Anfallsphase)

Tage	-3	-2	-1	0	1	2	3	6	8	-2	-1	0	1	2	7
r	$\bar{x}$	6,7	6,3	7,6	18,6*	11,3	9,1	6,6	5,3	5,3	5,8	7,1	6,0	6,0	4,5
	s $\times$	2,3	1,5	6,9	10,8	5,5	6,4	3,1	0,8	1,6	0,9	4,1	4,8	4,8	1,5
	s Σ	1,0	0,9	2,3	3,6	1,8	2,3	1,1	0,4	0,9	0,7	0,4	1,7	2,0	0,7
	n	5	3	9	9	9	8	8	3	3	4	6	6	3	4
k	$\bar{x}$	2,3	1,7	1,4	5,8*	3,8	3,6	1,8	1,2	1,2	1,1	1,6	1,7	1,9	0,9
	s $\times$	1,0	0,3	0,8	3,7	2,3	4,2	1,3	0,3	0,3	0,3	0,5	1,2	1,6	0,5
	s Σ	0,5	0,2	0,3	1,2	0,8	1,5	0,5	0,2	0,2	0,1	0,2	0,5	0,7	0,2
	n	5	3	9	9	9	8	8	3	3	4	6	6	6	4
ma	$\bar{x}$	70	72	74	69	75	76*	78*	80*	81*	78	74	73	77	80
	s $\times$	6	8	4	7	3	7	6	4	5	6	5	6	6	11
	s Σ	3	5	1	2	1	3	2	2	3	3	2	2	2	6
	n	5	3	9	9	9	8	8	3	3	4	6	6	6	4

* = Signifikante Veränderung der Meßgrößen gegenüber Tag -3 des ersten bzw. Tag -2 des zweiten Anfalles für $p < 0,05$

Tag 0 = Klinischer Höhepunkt der Krankheit, Therapiebeginn

Abb. 17: Verlauf der Reaktionszeit (r), der Gerinnselbildungszeit (k) und der Maximalamplitude (ma) des Thrombelastogrammes in Bezug zum Eperythrozenbefall der Erythrozyten (Ep) bei splenektomierten, mit Eperythrozoen suis infizierten Schweinen (Nr. 1 - 9) während der 1. und 2. Anfallsphase



Ergebnisse der Untersuchungen an splenektomierten, nicht mit Eperythrozoon suis infizierten Schweinen

Die fünf Tiere dieser Gruppe (Nr. 10 bis 14) wurden über einen Zeitraum von insgesamt 20 Tagen nach Splenektomie beobachtet. Die Ergebnisse sind in den Tabellen 16 bis 20 und den Abbildungen 18 bis 20 dargestellt. Dabei stellen die Ausgangswerte das arithmetische Mittel aus vier Einzeluntersuchungen dar, die in zweitägigen Abständen vor der Entmilzung durchgeführt wurden.

Klinische, hämatologische und klinisch-chemische Veränderungen

Bei der klinischen Untersuchung der fünf Tiere (Nr. 10 bis 14) waren im Beobachtungszeitraum keine pathologischen Befunde zu erheben.

Die Zahl der roten Blutkörperchen zeigte nach der Splenektomie eine mäßige Zunahme, die sich von Tag 8 post operationem bis zum Ende der Untersuchungsphase als signifikant erwies ($p < 0,05$). Der höchste durchschnittliche Wert wurde am 11. Tag nach dem Eingriff erreicht. Zu diesem Zeitpunkt war die Erythrozytenzahl gegenüber dem Ausgangswert um 0,93 Mio/ μ l erhöht (siehe Tab. 16 und Abb. 18).

Bei einigen Tieren war im Zeitraum von 2 bis 11 Tagen nach Splenektomie ein leichter Anstieg der Leukozytenzahl (bis 25 700/ μ l Blut; Tier Nr. 11, Tag 2 post operationem) feststellbar.

Die Zahl der eosinophilen Granulozyten schwankte zwischen den einzelnen Untersuchungszeitpunkten sehr stark. Dennoch war insgesamt eine leichte Zunahme dieser Zellzahl bis zum Tag 17 nach Splenektomie erkennbar ($\bar{x}$ = 205 Zellen / μ l Blut; siehe Tab. 16 und Abb. 18).

Die Konzentrationen von Gesamtbilirubin und Harnstoff im Serum verhielten sich ebenso wie die Aktivität der Glutamat-Dehydrogenase, der Aspartat-Aminotransferase und der Creatin-Kinase unauffällig (siehe Tab. 17).

Tab. 16: Mittelwerte ($\bar{x}$) und Standardabweichungen (s) von Temperatur (T in °C), Erythrozytenzahl (E in Mio/ μ l) und Zahl der eosinophilen Granulozyten (Eo in abs. Zahl/ μ l) bei splenektomierten, nicht mit Eperythrozoon suis infizierten Schweinen (Nr. 10 - 14)

vor S		TnS	2	5	8	11	14	17	20
T	$\bar{x}$	39,0	38,2	38,8	38,8	38,5	38,6	39,0	38,7
	s _x	0,3	0,3	0,4	0,5	0,3	0,2	0,3	0,2
	s _z	0,1	0,2	0,2	0,2	0,1	0,1	0,1	0,1
E	$\bar{x}$	5,47	5,57	5,54	6,10*	6,40*	6,28*	5,99*	6,25*
	s _x	0,33	0,58	0,46	0,30	0,47	0,64	0,28	0,27
	s _z	0,07	0,26	0,21	0,14	0,21	0,29	0,13	0,12
Eo	$\bar{x}$	35	88	95	83	124	161	205	177
	s _x	57	109	92	73	87	214	234	169
	s _z	13	49	41	33	39	96	104	76

n = 5

* = Signifikante Veränderung der Meßgrößen gegenüber den Ausgangswerten für $p < 0,05$

Abb. 18: Verlauf von Erythrozytenzahl (E) und Zahl der eosinophilen Granulozyten (Eo) bei splenektomierten, nicht mit Eperythrozoon suis infizierten Schweinen (Nr. 10 - 14)



Tab. 17: Mittelwerte ($\bar{x}$) und Standardabweichungen (s) von Gesamtbilirubin (Gb in mg/dl), Glutamat-Dehydrogenase (GLDH in IU/l), Aspartat-Aminotransferase (AST in IU/l) und Creatin-Kinase (CK in IU/l) bei splenektomierten, nicht mit Eperythrozoon suis infizierten Schweinen (Nr. 10 - 14)

vor S		TnS	2	5	8	11	14	17	20
Gb	$\bar{x}$	0,15							
	s _x	0,04	0,12	0,12	0,11	0,13	0,13	0,15	0,12
	s _z	0,01	0,03	0,03	0,01	0,02	0,02	0,03	0,02
GLDH	$\bar{x}$	1,5	0,01	0,01	0,00	0,01	0,01	0,01	0,01
	s _x	0,8	0,9	0,5	1,3	3,1	0,9	1,1	1,3
	s _z	0,2	0,5	0,5	0,9	3,1	0,7	0,8	1,0
AST	$\bar{x}$	12,9	0,2	0,2	0,4	1,4	0,3	0,4	0,4
	s _x	4,7	13,2	14,3	15,6	14,0	13,3	12,4	13,5
	s _z	1,1	2,4	3,2	5,1	3,9	4,0	4,1	4,2
CK	$\bar{x}$	304	1,1	1,4	2,3	1,7	1,8	1,8	1,9
	s _x	201	424	356	438	475	415	390	301
	s _z	45	234	377	396	453	335	333	238
	$\bar{x}$		105	169	177	203	150	149	106
	s _x								
	s _z								

n = 5

* = Signifikante Veränderung der Meßgrößen gegenüber den Ausgangswerten für p < 0,05

Veränderungen der Parameter des Hämostasesystems

Die Werte der Partiellen Thromboplastinzeit, der Thromboplastinzeit nach Quick, des Hepato Quick und der Thrombinzeit wurden durch die Splenektomie nicht beeinflusst (siehe Tab. 18 und 19).

Der Fibrinogenspiegel stieg nach der Operation kurzzeitig an ($\bar{X} = 403 \text{ mg/dl}$, Tag 2 post operationem), sank bis zum 5. Tag nach dem Eingriff wieder ab und bewegte sich im weiteren Verlauf innerhalb des physiologischen Schwankungsbereiches (siehe Tab. 19 und Abb. 19).

Bei allen Tieren war nach der Entmilzung eine Zunahme der Thrombozytenzahl feststellbar. Die höchste durchschnittliche Plättchenzahl wurde 8 Tage nach dem Eingriff beobachtet. In der Folgezeit nahm der Wert wieder ab, lag aber bis zum Ende der Untersuchungsphase über dem Ausgangsniveau. Von Tag 2 bis Tag 11 nach Splenektomie war die Erhöhung der Thrombozytenzahl signifikant gegenüber dem präoperativen Wert ($p < 0,05$; siehe Tab. 19 und Abb. 19).

Die Reaktionszeit des Thrombelastogrammes zeigte nach der Splenektomie keine signifikante Abweichung, während die Gerinnselbildungszeit am Tag 5 und am Tag 8 post operationem gegenüber dem Ausgangswert leicht vermindert war. Die Abweichung erwies sich aufgrund der geringen Schwankungsbreite der Werte gegenüber dem Ausgangswert als signifikant ($p < 0,05$; siehe Tab. 20 und Abb. 20). Die Maximalamplitude des Thrombelastogrammes nahm nach der Splenektomie mäßig zu und war an Tag 5 und Tag 8 post operationem gegenüber dem Ausgangsniveau signifikant verbreitert ($p < 0,05$; siehe Tab. 20 und Abb. 20).

Tab. 18: Mittelwerte ($\bar{x}$) und Standardabweichungen (s) von Partieller Thromboplastinzeit (PTT in sec), Thromboplastinzeit nach Quick (TPZ in sec) und Hepato Quick (HQt in sec; Hqr in %) bei splenektomierten, nicht mit Eperythrozoon suis infizierten Schweinen (Nr. 10 - 14)

	vor S	TnS	2	5	8	11	14	17	20
PTT	$\bar{x}$	13,3							
	s _x	0,9	14,0	14,0	13,2	14,4	13,6	13,3	13,6
	s _z	0,2	1,6	0,3	1,3	1,0	1,0	0,8	0,7
TPZ	$\bar{x}$	10,0	0,7	0,2	0,6	0,4	0,5	0,4	0,3
	s _x	0,5	9,5	9,6	9,8	9,1	9,8	9,7	9,3
	s _z	0,1	0,4	0,8	1,4	1,1	0,6	0,4	0,3
HQt	$\bar{x}$	19,4	0,2	0,4	0,6	0,5	0,3	0,2	0,1
	s _x	1,1	19,9	19,3	18,6	18,9	19,1	20,0	20,3
	s _z	0,2	0,7	0,9	0,8	0,6	0,8	1,0	1,0
Hqr	$\bar{x}$	141	0,3	0,4	0,4	0,3	0,3	0,4	0,5
	s _x	25	130	146	164	158	150	130	128
	s _z	6	16	26	26	16	24	16	8
			7	12	12	7	11	7	4

n = 5

■ = Signifikante Veränderung der Meßgrößen gegenüber den Ausgangswerten für $p < 0,05$

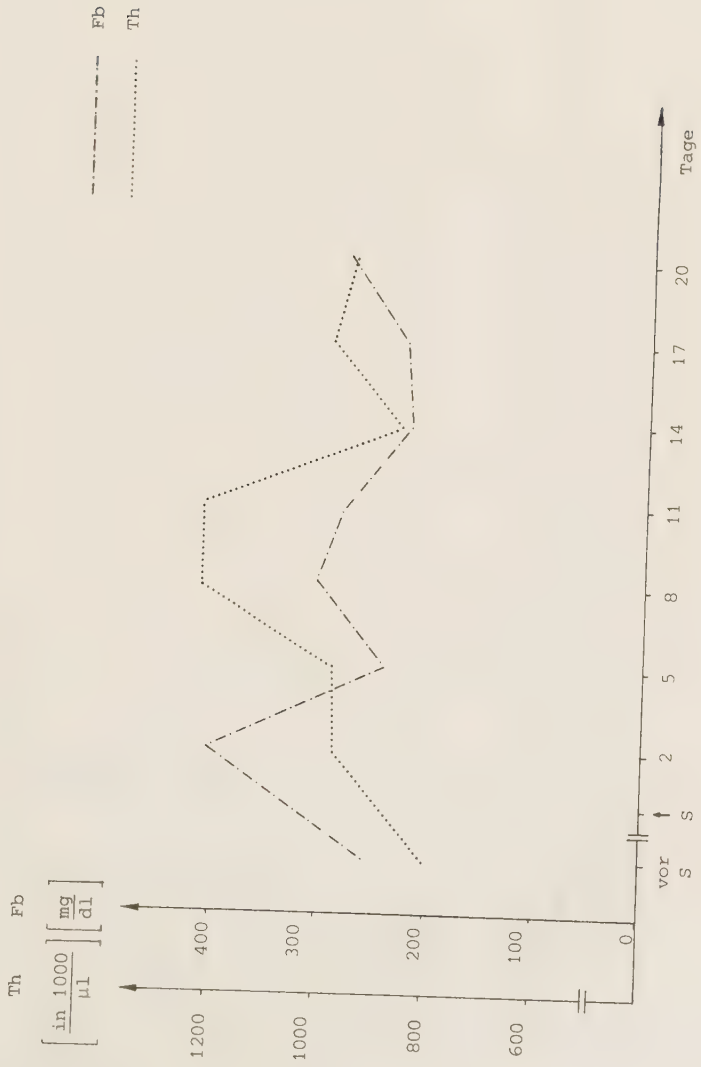
Tab. 12: Mittelwerte ($\bar{x}$) und Standardabweichungen (s) von Thrombinzeit (TZ in sec), Fibrinogengehalt im Plasma (Fb in mg/dl) und Thrombozytenzahl (Th in 1000/ μ l) bei splenektomierten, nicht mit Eperythrozoon suis infizierten Schweinen (Nr. 10 - 14)

	vor S	TnS	2	5	8	11	14	17	20
TZ	$\bar{x}$	22,5		21,5	23,6	24,8	23,7	25,3	22,5
	s_x	1,8		0,9	3,1	1,5	1,7	3,3	1,1
	s_z	0,4		0,7	0,4	1,4	0,7	1,5	0,5
Fb	$\bar{x}$	256	403	247	300	280	220	226	278
	s_x	60	88	39	73	28	33	34	41
	s_z	13	39	18	33	12	15	15	19
Th	$\bar{x}$	791	976*	973*	1226*	1221*	852	899	879
	s_x	147	56	99	119	102	55	173	196
	s_z	33	25	44	53	46	24	77	88

n = 5

* = Signifikante Veränderung der Meßgrößen gegenüber den Ausgangswerten für $p < 0,05$

Abb. 19: Verlauf von Fibrinogengehalt im Plasma (Fb) und Thrombozytenzahl (Th) bei splenektomierten, nicht mit Eperythrozoon suis infizierten Schweinen (Nr. 10 - 14)



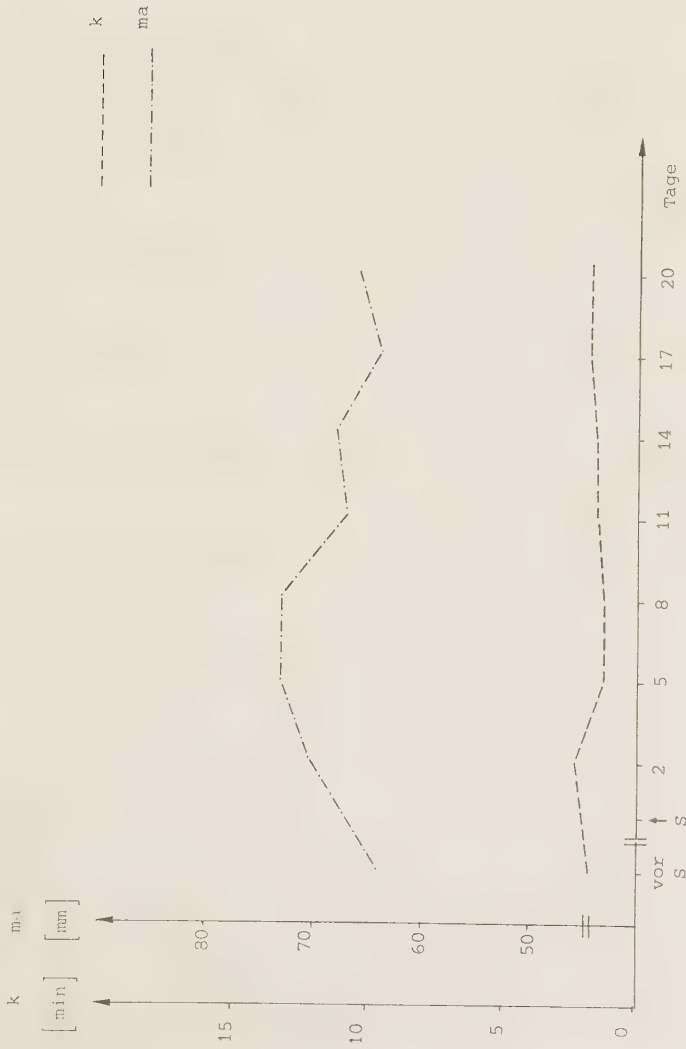
Tab. 20: Mittelwerte ($\bar{x}$) und Standardabweichungen (s) von Reaktionszeit (r in min), Gerinnselbildungszeit (k in min) und Maximalamplitude (ma in mm) im Thrombelastogramm von splenektomierten, nicht mit Eperythrozoon suis infizierten Schweinen (Nr. 10 - 14)

	var S	TnS	2	5	8	11	14	17	20
r	$\bar{x}$ 4,6 $s_{\sim}$ 0,9 $s_{\sim}^2$ 0,2		5,2 0,6 0,3	4,2 0,6 0,3	4,8 1,0 0,4	5,4 1,0 0,4	5,3 1,3 0,6	5,8 1,7 0,8	5,4 0,9 0,4
k	$\bar{x}$ 1,8 $s_{\sim}$ 0,4 $s_{\sim}^2$ 0,1		2,2 0,6 0,3	1,2* 0,3 0,1	1,2* 0,5 0,2	1,7 0,5 0,2	1,6 0,6 0,3	1,8 0,5 0,2	1,8 0,6 0,3
ma	$\bar{x}$ 64 $s_{\sim}$ 5 $s_{\sim}^2$ 1		70 5 2	73* 2 1	73* 4 2	67 4 2	68 4 2	64 4 2	66 2 1

n = 5

* = Signifikante Veränderung der Meßgrößen gegenüber den Ausgangswerten für $p < 0,05$

Abb. 10: Verlauf der Gerinnselbildungszeit (k) und der Maximalamplitude (ma) im Thrombelastogramm von splenektomierten, nicht mit Eperythrozoon suis infizierten Schweinen (Nr. 10 + 14)



D I S K U S S I O N

VERGLEICH DER ERMITTELTEN REFERENZWERTE UND -BEREICHE MIT ANGABEN AUS DER LITERATUR

Die im Rahmen der Untersuchungen ermittelten Referenzbereiche für die hämatologischen und klinisch-chemischen Parameter stimmten im wesentlichen mit den Angaben aus der gesichteten Literatur überein. Da ihre Bestimmung weniger der Beantwortung der speziellen Fragestellung als der Kontrolle des Krankheitsverlaufes diene, soll sich die weitere Besprechung auf die gerinnungsanalytischen Parameter beschränken. Wie an früherer Stelle bereits betont, werden die Ergebnisse hämostatischer Laboruntersuchungen in hohem Maße von Methodik, individueller Arbeitsweise und verwendeten Reagenzien beeinflusst (VINAZZER, 1979). Darüberhinaus sind die Literaturhinweise auf physiologische Richtwerte hämostatischer Parameter für die Spezies Schwein recht spärlich und in sich uneinheitlich. Aus den genannten Gründen war die Erstellung eigener Kontrollwerte eine wesentliche Voraussetzung für die Erkennung und Beurteilung pathologischer Abweichungen.

Der Vergleich der erarbeiteten Referenzwerte und -bereiche mit Angaben aus der Literatur (siehe Tab. 21) zeigt eine weitgehende Übereinstimmung für die Thromboplastinzeit nach Quick, den Fibrinogengehalt im Plasma und die Maximalamplitude des Thrombelastogrammes. Bei den übrigen Parametern (Thrombozytenzahl, Partielle Thromboplastinzeit, Thrombinzeit, Reaktions- und Gerinnselbildungszeit des Thrombelastogrammes) sind die Angaben der Autoren vielfach unterschiedlich und weichen zum Teil erheblich von den Ergebnissen der vorliegenden Untersuchung ab. Dieser Umstand dürfte im wesentlichen zurückzuführen sein auf die Anwendung unterschiedlicher Verfahrensweisen und Reaktionsbedingungen, deren Beschreibung in der entsprechenden Literatur oft unvollständig erfolgt. Über die bisherige Durchführung des Hepato Quick beim Schwein waren aus dem gesichteten Schrifttum keine Hinweise zu gewinnen. Die einzigen Angaben über physiologische Werte von Reaktions- und Gerinnselbildungszeit des Thrombelastogrammes bei dieser

Spezies wurden in einer Untersuchung von SCHIMMEL et al. (1977) gefunden. Bemerkenswert war dabei, daß diese Autoren für die Gerinnselbildungszeit einen höheren Wert als für die Reaktionszeit ermittelten. Dieser Befund steht sowohl im Gegensatz zu den eigenen Ergebnissen wie auch zu entsprechenden Untersuchungen bei anderen Tierarten (KRAFT, 1973; KRAFT und DÜRR, 1981).

Tab. 21 zeigt einen Vergleich zwischen einigen Literaturangaben über physiologische Bereiche bzw. Mittelwerte der untersuchten hämostatischen Parameter und den im Rahmen der eigenen Untersuchungen ermittelten Referenzbereichen und -werten.

Tab. 21: Vergleich von Literaturangaben über physiologische Bereiche und Mittelwerte von Gerinnungsparametern mit den entsprechenden Ergebnissen der vorliegenden Untersuchung

PARAMETER	PHYS. BEREICH	MITTELWERT	AUTOREN
Th [1000/ μ l]	220-665	407	BLECHER und GUNSTONE, 1969
		520	JAIN, 1986
	200-692	432	BOWIE et al., 1973
	175-587	381	DVG, 1977
		710	OLWOKORUN und MAKINDE, 1980
	439-1049	743	eigene Untersuchungen
PTT [sec]		14,7	KÖSTERING et al., 1983
		5,9	WENDT, 1987
		23,0	HEENE et al., 1971
	21,8-35,4	25,9	BOWIE et al., 1973
	11,1-14,7	12,9	eigene Untersuchungen
TPZ nach Quick [sec]	10,0-15,5	13,0	BLECHER und GUNSTONE, 1969
		9,8	WENDT, 1987
		11,4	SCHIMMEL et al., 1977
	17,7-21,3	19,3	BOWIE et al., 1973
	8,9-12,1	10,5	eigene Untersuchungen

Tab. 21 (Fortsetzung):

PARAMETER	PHYS. BEREICH	MITTELWERT	AUTOREN
HQt			
[sec]	17,1-23,5	20,3	eigene Untersuchungen
HQr			
[%]	75-179	127	eigene Untersuchungen
TZ		9,5	SCHIMMEL et al., 1977
[sec]	12,5-20,4	17,2	BOWIE et al., 1973
	17,8-31,8	24,8	eigene Untersuchungen
Fb	100-500		JAIN, 1986
[mg/dl]	200-400	311	BLECHER und GUNSTONE, 1969
		369	SCHIMMEL et al., 1977
		384	HEENE et al., 1971
	250-534	325	BOWIE et al., 1973
	162-382	272	eigene Untersuchungen
TEG			
r		1,5	SCHIMMEL et al., 1977
[min]	2,6-7,0	4,8	eigene Untersuchungen
TEG			
k		2,9	SCHIMMEL et al., 1977
[min]	0,7-2,7	1,7	eigene Untersuchungen
TEG			
ma		59	HEENE et al., 1971
[mm]		62	SCHIMMEL et al., 1977
	55-79	67	eigene Untersuchungen

BESPRECHUNG DER UNTERSUCHUNGSERGEBNISSE IM ZUSAMMENHANG MIT DER EPERYTHROZONOSE DES SCHWEINES

Das akute Krankheitsbild der Eperythrozoonose war ausnahmslos bei Schweinen (Nr. 1 - 9) zu beobachten, die mit Eperythrozoon suis infiziert und zusätzlich splenektomiert worden waren.

Die klinische Symptomatik, gekennzeichnet durch plötzliche Inappetenz, Fieber, Dyspnoe, Blässe und Ikterus, stand in Einklang mit den Beobachtungen anderer Autoren (KINSLEY, 1939; ROBB, 1943; SPLITTER, 1950a, b; BOLLWAHN, 1982; HALFMANN, 1983). Die von BOLLWAHN (1982) im Zusammenhang mit der akuten Krankheitsphase beschriebenen Akrozyanosen kamen bei den eigenen Untersuchungen in drei Fällen zur Beobachtung, traten aber erst nach Abklingen der akuten Rickettsiämie auf. Klinische Zeichen einer hämorrhagischen Diathese im Sinne äußerlich sichtbarer Spontanblutungen, wie sie von KORN und MUSSGAY (1968) im akuten, von BOLLWAHN (1982) im chronischen Stadium der Eperythrozoonose festgestellt wurden, traten im Beobachtungszeitraum nicht auf. Doch fiel während der Fieberphasen eine verstärkte Blutungsneigung aus Injektionsstellen auf.

Bei der Sektion von zwei Schweinen, die während bzw. wenige Tage nach dem ersten eperythrozoonotischen Anfall starben, wurden Blutungen unter dem Endokard und in der Niere festgestellt. Über hämorrhagische Diathesen in verschiedenen Organen von an Eperythrozoonose gestorbenen Schweinen berichten auch andere Autoren (KINSLEY, 1932; CAMPBELL, 1945; FOOTE et al., 1951; KORN und MUSSGAY, 1968).

Bei den mit Eperythrozoon suis infizierten, nicht splenektomierten Schweinen war während des Beobachtungszeitraumes unter den gegebenen Haltungsbedingungen keine Manifestation des Krankheitsbildes festzustellen. Doch traten bei diesen Tieren gehäuft Sekundärinfektionen verschiedener Organsysteme auf. Auch ZINN und JESSE (1982) und HEINRITZI (1984 a) beobachteten eine erhöhte Krankheitsanfälligkeit auf der Basis chronischer Eperythrozoonoseinfektionen. Interessant ist die diesem Zusammenhang eine Untersuchung von ZACHARY und SMITH (1985), in der eine Unterdrückung der T-Lymphozyten-Blastogenese bei splenektomierten, mit Eperythrozoon suis infizierten Schweinen festgestellt wurde. Die Frage,

welcher Mechanismus dieser immunsuppressiven Wirkung von Eperythrozoon suis zugrundeliegt, bleibt dabei jedoch offen.

Die Veränderungen des roten und weißen Blutbildes sowie der Bilirubin- und Harnstoffkonzentrationen im Serum der splenektomierten und mit Eperythrozoon suis infizierten Schweine stimmten im wesentlichen mit den Angaben aus der Literatur (SPLITTER, 1950 b; HOFFMANN et al., 1981; BOLLWAHN, 1982; ZACHARY, 1982; HALFMANN, 1983; ZACHARY und SMITH, 1985) überein.

Die leichte Verminderung der Erythrozytenzahl bei den latent mit Eperythrozoon suis infizierten Schweinen kann, ähnlich der bereits erwähnten Infektanfälligkeit, als "stumme" Erregerwirkung im Sinne einer vermehrten Elimination erregerbergender Erythrozyten verstanden werden. Eine signifikante Veränderung der Leukozytenzahl sowie der Bilirubin- und Harnstoffwerte kam bei dieser Untersuchungsgruppe nicht zur Beobachtung.

Bei den entmilzten, nicht mit Eperythrozoon suis infizierten Schweinen war postoperativ eine leichte Zunahme der Zahl der roten Blutzellen feststellbar. Die Veränderung erwies sich zwar wegen der insgesamt geringen Schwankungsbreite der Werte als signifikant ($p < 0,05$), blieb aber im physiologischen Bereich. Die von DIPEOLU et al. (1983) beobachtete Abnahme der Erythrozytenzahl nach der Splenektomie von Schweinen konnte damit nicht bestätigt werden. Beim gesunden Menschen hat der Eingriff auf lange Sicht keine wesentliche Veränderung der Erythrozytenzahl zur Folge. Doch kommen auch hier postoperativ leichte Zu- oder Abnahmen der roten Blutzellen zur Beobachtung (RASTETTER, 1975).

Der Verlauf der eosinophilen Granulozyten während der akuten eperythrozoonotischen Anfallsphasen folgt im wesentlichen der "biologischen Leukozytenverteilungskurve nach SCHILLING"*. Dem leichten Rückgang dieser Zellform während der akuten Rickettsämie schließt sich ein reaktiver Anstieg in der posttherapeutischen Phase an

* zitiert nach KRAFT und DÜRR, 1981

("eosinophile Heilungsphase"), wobei diese Entwicklung während des ersten Anfalles ihre deutlichste Ausprägung fand. Klinische Zeichen einer allergischen Reaktionslage, deren morphologisches Kennzeichen zumindest beim Menschen eine Erhöhung der eosinophilen Granulozyten darstellt (BEGEMANN, 1982), waren zu keinem Untersuchungszeitpunkt feststellbar.

Während der akuten eperythrozoonotischen Anfallsphasen stieg die Serumaktivität der Aspartat-Aminotransferase (AST) deutlich an, während die Creatin-Kinase (CK) im wesentlichen unbeeinflusst blieb. Die Glutamat-Dehydrogenase (GLDH) war während der ersten Fieberphase mäßig, während der zweiten schwach erhöht. Beim Schwein ist nach PLONAIT (1980) eine deutliche AST-Erhöhung bei gleichzeitig physiologischem CK-Wert als leberspezifisch anzusehen. Bei der histologischen Untersuchung der Leber eines im akuten Stadium der Eperythrozoonose getöteten Schweines stellte THIEL (1983) nekrotische Areale in den der Zentralvene benachbarten Arealen der Leberläppchen fest. Über die Beobachtung von Lebernekrosen berichten in diesem Zusammenhang auch HOFFMANN und SAALFELD (1977). Zusammen mit den eigenen Untersuchungsergebnissen weisen diese Befunde darauf hin, daß das akute Stadium der Eperythrozoonose zu einer Schädigung und in begrenztem Umfang auch zu einer Zerstörung von hepatozellulärem Gewebe führt. Nach BOLLWAHN (1982) ist der auch in den eigenen Untersuchungen festgestellte, 1 bis 2 Tage nach der Rickettsiämie in Erscheinung tretende Ikterus primär prähepatisch bedingt. Auch fällt die Konzentration der untersuchten Serumenzyme innerhalb weniger Tage wieder auf die Ausgangswerte ab. Somit scheint die Organfunktion der Leber nicht wesentlich und nachhaltig beeinflusst zu werden.

THIEL (1983) sieht die Ursache der Leberschädigung in einer hypoxischen Degeneration der Parenchymzellen aufgrund der sich im Rahmen der Eperythrozoonose ereignenden Anämie. Allerdings haben die eigenen Untersuchungen ergeben, daß der Anstieg der Enzymaktivitäten mit der Erregervermehrung im Blut gekoppelt ist und dem anämischen Stadium der Erkrankung zeitlich vorausgeht. Es liegt daher der Schluß nahe, daß die von THIEL (1983) postulierte, hypoxische Schädigung der Leber nicht auf einem absoluten Mangel an roten Blutzellen, sondern auf einer

erregurbedingten Beeinträchtigung des erythrozytären Sauerstofftransportes beruht. Da die gerinnungsanalytischen Untersuchungen dieser Arbeit auf das Vorliegen einer intravasalen Gerinnungsaktivierung hinweisen, ist eine mikrothrombenbedingte Minderdurchblutung als weitere Ursache für eine hypoxische Leberschädigung in Betracht zu ziehen.

Im Rahmen der gerinnungsanalytischen Untersuchungen der splenektomierten, nicht mit *Eperythrozoon suis* infizierten Tiergruppe war post operationem ein Anstieg der Fibrinogenkonzentration und der Thrombozytenzahl erkennbar.

Nach BEGEMANN (1982) ist eine Fibrinogenerhöhung in erster Linie bei entzündlichen Prozessen, die mit einer Zerstörung von körpereigenem Gewebe einhergehen, zu erwarten. In das Wundgebiet austretendes Fibrinogen leistet nach Polymerisation zu einem stabilen Fibrinnetz einen wesentlichen Beitrag zu Wundheilung und Infektabwehr. Der resultierende Fibrinogenverbrauch wird von der Leber mit einer Überproduktion des Plasmaproteins beantwortet (JAIN, 1986). Somit ist der in den eigenen Untersuchungen beobachtete Fibrinogenanstieg als unspezifische und nicht primär splenektomiebedingte Begleitreaktion des operativen Eingriffes anzusehen.

Die Zunahme der Thrombozytenzahl erreichte am 11. Tag post operationem ihren höchsten Wert und war initial von einer Verbreiterung der Maximalamplitude und einer Verkürzung der Gerinnselbildungszeit im Thrombelastogramm begleitet. Die Ausbildung einer Thrombozythämie nach Entfernung der Milz ist auch aus entsprechenden Untersuchungen beim Menschen (RASTETTER, 1975; TRIPLETT, 1978; BEGEMANN, 1982) und beim Hund (JAIN, 1986) bekannt. In deutlicher Übereinstimmung mit den eigenen Beobachtungen steigt die Plättchenzahl beim Menschen im Zeitraum von 2 bis 10 Tagen nach dem Eingriff an und geht im weiteren Verlauf langsam zurück (TRIPLETT, 1978). Als mögliche Ursachen sieht RASTETTER (1975) sowohl eine durch den operativen Blutverlust ausgelöste, reaktive Steigerung der Thrombozytopoese als auch den Wegfall der lienalen thrombozytären Speicherfunktion an.

Bei den mit *Eperythrozoon suis* infizierten und zugleich entmilzten Schweinen war während der akuten Anfallsphasen eine Verlängerung der Partiellen Thromboplastinzeit (PTT) und der Thromboplastinzeit nach Quick (TPZ) auf das zwei- bis dreifache des ursprünglichen Wertes feststellbar. Die durchschnittliche Gerinnungszeit des Hepato Quick war nur in der ersten Fieberphase verändert und erhöhte sich hier etwa um ein Fünftel des Ausgangswertes. Dies entsprach einer Verminderung des prozentualen Hepato Quick-Wertes um rund 40 %. In der gesichteten Literatur fand sich der einzige Hinweis auf eine plasmatische Gerinnungsuntersuchung in Zusammenhang mit der Eperythrozoonose bei KORN und MUSSGAY (1968). An experimentell infizierten, splenektomierten Schweinen stellten die Autoren in Übereinstimmung mit den eigenen Untersuchungen eine Verlängerung der Thromboplastinzeit nach Quick fest. Ebenso wie die Ergebnisse der Globaltests weisen die im Thrombelastogramm ermittelten Reaktions- und Gerinnselbildungszeiten auf eine verzögerte Gerinnungsneigung hin. Beide Meßgrößen waren zum Zeitpunkt der maximalen Rickettsiämie verlängert, wobei die höchsten Werte wie bei der PTT und der TPZ am Tag 0 des ersten Fieberschubes erreicht wurden. Bei den Vergleichsuntersuchungen an latent mit *Eperythrozoon suis* infizierten, nicht splenektomierten Schweinen war keine signifikante Veränderung der genannten Parameter feststellbar.

Die Thrombozytenzahl zeigte während der Inkubationsphase des ersten Anfalles einen initialen, vermutlich splenektomiebedingten Anstieg und fiel zu Beginn der posttherapeutischen Phase mit zeitlicher Verzögerung zur Veränderung der Globaltests ab, ohne aber den physiologischen Bereich im Sinne einer Thrombozytopenie zu unterschreiten. Das Ausmaß dieser Veränderung bedarf insofern einer kritischen Betrachtung, als die erste, mit der stärksten Erregervermehrung verbundene Rickettsiämie schon wenige Tage nach Entfernung der Milz auftrat. Es ist aus diesem Grund sehr wahrscheinlich, daß das tatsächliche Ausmaß der Plättchenverminderung durch den splenektomiebedingten Thrombozytenanstieg partiell kaschiert wurde. Über eine anfallsgebundene Verminderung der Plättchenzahl berichtet auch SMITH (1986), während HALFMANN (1983) keine entsprechende Veränderung des Parameters feststellen konnte. Dem in den eigenen Untersuchungen beobachteten Thrombozytenabfall folgte ein reaktiver Anstieg bis an die obere Grenze des Referenzbereiches. Die

Veränderungen der Plättchenzahl spiegelten sich im Verhalten der Maximalamplitude des Thrombelastogrammes wieder.

Ein mäßiger, aber dennoch signifikanter Abfall der Thrombozytenzahl war auch bei den Vergleichsuntersuchungen an latent mit Eperythrozoon suis infizierten Schweinen feststellbar, ohne daß gleichzeitig Hinweise auf eine Störung der plasmatischen Gerinnungskomponente vorgelegen hätten. Im Zusammenhang mit den akuten Eperythrozoonoseanfällen war bei der Mehrzahl der Tiere nach initialem, leichten Abfall ein mäßiger Anstieg der Fibrinogenkonzentration erkennbar. MOSHER et al. (1977) beobachteten bei Rhesusaffen nach experimenteller Auslösung des "Rocky Mountain Spotted Fever (RMSF)" durch Rickettsia rickettsii ebenfalls einen Anstieg der Fibrinogenkonzentration in zeitlichem Zusammenhang zur akuten Rickettsiämie, wobei postmortal das Vorliegen einer Vaskulitis festgestellt wurde. Eine direkte, erregerinduzierte oder indirekte, etwa immunologisch bedingte entzündliche Reaktion der Gefäßwand könnte auch bei der Eperythrozoonose des Schweines Ursache der Fibrinogenzunahme sein. Entsprechende pathohistologische Untersuchungen liegen allerdings bislang nicht vor.

Bei den latent mit Eperythrozoon suis infizierten Schweinen waren wiederholt kurzzeitige Fibrinogenerhöhungen zu beobachten. Doch traten diese Veränderungen unabhängig von der Nachweisbarkeit von Eperythrozoon suis im Blut auf. Vielmehr bestand ein zeitlicher Bezug zu infektiösen Sekundäraffektionen verschiedener Organsysteme. Ein ursächlicher Zusammenhang mit der Eperythrozoeninfektion ist daher unwahrscheinlich.

Betrachtet man die im akuten Stadium der Eperythrozoonose festgestellten gerinnungsanalytischen Veränderungen in ihrer Gesamtheit, so erhält man grundsätzlich Hinweise auf das Vorliegen eines plasmatisch und thrombozytär bedingten Hämostasedefektes. Die Ergebnisse der Globaltests weisen eindeutig auf eine erworbene Beeinträchtigung des exogenen und endogenen Gerinnungssystems hin, welche ebenso wie die Verminderung der Thrombozytenzahl Folge einer Bildungs- oder Umsatzstörung der entsprechenden Substrate sein kann. Darüberhinaus ist das gleichzeitige Vorliegen einer thrombozytären Funktionsstörung in Betracht zu ziehen.

Obwohl in der vorliegenden Untersuchung keine Überprüfung der Kapillarresistenz erfolgte, ist eine primär vaskuläre Ursache der im akuten Krankheitsstadium beobachteten Hämostasestörung aufgrund der pathologischen Ergebnisse mehrerer Gerinnungstests auszuschließen (BEGEMANN, 1982).

Nach Art und Ausmaß der festgestellten Veränderungen und Charakter der zugrundeliegenden Krankheit liegt es nahe, den Hämostasedefekt als Folge einer intravasalen Gerinnungsaktivierung im Sinne einer Verbrauchskoagulopathie zu deuten. Kombiniert plasmatisch-thrombozytär bedingte Umsatzstörungen dieser Art stellen eine häufige Komplikation infektiöser und nichtinfektiöser Primärerkrankungen dar und wurden auch im Zusammenhang mit Rickettsiosen beschrieben (MOSHER et al., 1977; CHERNOF, 1967).

Nach RODRIGUEZ-ERDMAN (1974) deuten folgende Laborbefunde auf das Vorliegen einer Verbrauchskoagulopathie hin: Verlängerung von Partieller Thromboplastinzeit und Thromboplastinzeit bei gleichzeitiger Erniedrigung von Plättchenzahl und Fibrinogen. Die beiden erstgenannten Bedingungen fanden sich in den eigenen Untersuchungen bestätigt, wobei die Beeinträchtigung sowohl des exogenen wie des endogenen Systemes im wesentlichen die Folge der schnellen Erschöpfung der Faktor V- und Faktor VIII-Aktivität darstellen dürfte. Der relativ geringe Thrombozytenabfall spricht nicht gegen das Vorliegen einer Verbrauchskoagulopathie. Wie bereits erwähnt, ist anzunehmen, daß der tatsächliche Plättchenverbrauch durch den splenektomieinduzierten Thrombozytenanstieg verschleiert wurde. In ähnlicher Weise kann bei Humanpatienten mit myeloproliferativen Erkrankungen und konsekutiver Thrombozythämie eine "Normalisierung" der Plättchenzahl beobachtet werden, sobald die Erkrankung durch intravasale Gerinnungsprozesse kompliziert wird (RODRIGUEZ-ERDMAN, 1974).

Das Verhalten der Fibrinogenkonzentration im Rahmen einer hämostatischen Umsatzstörung ist wie die Thrombozytenzahl nur unter Berücksichtigung der zugrundeliegenden Erkrankung zu beurteilen. LECHLER et al. (1975) weisen in diesem Zusammenhang darauf hin, daß der Fibrinogengehalt im Plasma zwar in schweren Fällen einer Verbrauchskoagulopathie vermindert ist, daß aber Infektionen und Tumorerkrankungen in aller Regel mit einer

Erhöhung dieses Plasmaproteins einhergehen. In solchen Fällen schließt ein gemessener "Normalwert" nicht aus, daß trotzdem ein Fibrinogenverbrauch im Rahmen intravasaler Gerinnungsprozesse stattgefunden hat.

Im Thrombelastogramm äußert sich die Verminderung von thromboplastischem Material in einer Verlängerung von Reaktions- und Gerinnselbildungszeit (r- und k-Zeit) sowie einer Verminderung der Maximalamplitude (KRAFT, 1973). Die entsprechenden Veränderungen waren in den eigenen Untersuchungen während der ersten Rickettsiämiephase am deutlichsten ausgeprägt. Eine Amplitudenabnahme mäßiger Ausprägung war allerdings nur am Tag des Krankheitshöhepunktes feststellbar. Die Verlängerung von r- und k-Zeit ist im wesentlichen als Folge der Verminderung von Gerinnungsfaktoren anzusehen, welche nach den Ergebnissen der plasmatischen Globaltests eindeutig vorliegt. Die Abnahme der Maximalamplitude kann grundsätzlich auf einer starken zahlenmäßigen Verminderung oder qualitativen Störung der Thrombozyten oder einer Herabsetzung der Konzentration von Fibrinogen oder Faktor XIII beruhen (BEGEMANN, 1982). Eine pathologische Verminderung von Plättchenzahl und Fibrinogen lag zum Zeitpunkt der Amplitudenverminderung nicht vor. Funktionsstörungen der Thrombozyten können im Rahmen einer Verbrauchskoagulopathie zwar auftreten, doch wäre in diesem Fall mit Hinblick auf die Dauer der medullären Megakaryozytenreifung von mehreren Tagen eine längerfristige Verminderung der Maximalamplitude zu erwarten. Es ist daher anzunehmen, daß die Amplitudenabnahme durch einen kurzzeitigen und rasch kompensierten Aktivitätsverlust von fibrinstabilisierendem Faktor XIII, wie er nach LECHLER et al. (1975) bei der akuten Form der Verbrauchskoagulopathie auftritt, verursacht wurde.

Die reaktive, posttherapeutische Amplitudenzunahme dürfte Ausdruck einer kompensatorischen Überproduktion von hämostatischem Material sein.

Entsprechend der bereits an früherer Stelle zitierten Differenzierung intravasaler Umsatzstörungen nach LASCH et al. (1975) kann eine Verbrauchskoagulopathie mit einer unterschiedlich starken Aktivierung der Fibrinolyse einhergehen. Entscheidend für das Ausmaß beider Vorgänge ist das von Grundkrankheit und auslösendem Agens abhängige

Wirkungsverhältnis von Fibrinbildendem Thrombin und fibrinolytisch wirkendem Plasmin. Das Spektrum der im Rahmen dieser Arbeit durchgeführten gerinnungsanalytischen Untersuchungen erlaubt lediglich eine grobe Beurteilung der fibrinolytischen Aktivität. Dennoch waren weder aus dem Amplitudenverlauf des Thrombelastogrammes noch aus der Thrombinzeit- und Fibrinogenbestimmung Hinweise auf eine bedeutsame Plasminaktivität zu gewinnen. Klinische Zeichen einer spontanen hämorrhagischen Diathese, wie sie für intravasale Umsatzstörungen mit ausgeprägter fibrinolytischer Komponente typisch sind, kamen ebenfalls nicht zur Beobachtung. Vielmehr deutet die klinisch und labordiagnostisch festgestellte funktionelle Beeinträchtigung verschiedener Organsysteme (Lunge, Leber, Niere, Zentralnervensystem) auf Perfusionsstörungen infolge intravasaler Mikrothrombosierungen hin. Auch die beobachteten Akrozyanosen der Haut können neben einer Kälteagglutination der Erythrozyten auf einer Thrombosierung der kleinen Hautgefäße beruhen (ROBBY et al., 1973). Somit bestehen auch aus klinischer Sicht deutliche Hinweise auf das Vorliegen einer intravasalen Umsatzstörung, bei welcher die fibrinolytische Aktivität gegenüber den thrombogenen Prozessen in den Hintergrund tritt.

Für die Auslösung eines intravasalen Gerinnungsprozesses im Zusammenhang mit der Eperythrozoonose sind mehrere Mechanismen in Betracht zu ziehen:

Es ist erwiesen, daß die Eperythrozoonose des Schweines mit der Bildung von Kälteantikörpern einhergeht (HOFFMANN et al., 1981), als deren Ursache eine Autoantigenisierung der Erythrozytenmembran zum Zeitpunkt der akuten Rickettsiämie betrachtet wird (ZACHARY, 1982; ZACHARY und SMITH, 1985). Aus dieser Sicht ist an eine Aktivierung des Hämostasesystems durch die aus Erythrozyten und Immunglobulinen bestehenden Antigen-Antikörper-Verbindungen zu denken. Immunkomplexe können indirekt durch Schädigung des Gefäßendothels (BICK, 1978), direkt durch Auslösung der Plättchenaggregation (BETTEX-GALLAND und LUSCHER 1964) und vermutlich durch Aktivierung des Hagemannfaktors (MÜLLER-ECKHARDT und MÜLLER-BERGAHUS, 1971) gerinnungsauslösend wirken. Verschiedene Untersuchungen über protozoenbedingte Blutparasitosen

deuten auf eine ursächliche Beteiligung von Immunkomplexen bei der Auslösung intravasaler Gerinnungsprozesse hin. So stellten RICKMAN und COX (1980) nach experimenteller Infektion von Ratten mit Trypanosomen (*Trypanosoma brucei rhodesiense*) Gerinnungsstörungen fest, deren Auftreten zeitlich korreliert war mit dem Absinken von Komplement und der Bildung von Antigen-Antikörperkomplexen. Genauere Untersuchungen über Blutgerinnungsstörungen in Zusammenhang mit Rickettsieninfektionen von Tieren scheinen bislang lediglich über das in den USA mit zunehmender Häufigkeit beobachteten "Rocky Mountain Spotted Fever" (*Rickettsia rickettsii*) vorzuliegen. MOSHER et al. (1977) beobachteten bei experimentell mit diesem Erreger infizierten Rhesusaffen Veränderungen des Hämostasesystems, die denen der vorliegenden Untersuchung weitgehend entsprachen. Interessanterweise war ein zweiphasiger Verlauf der intravasalen Gerinnungsaktivierung feststellbar. Für die erste, zeitlich mit der akuten Rickettsiämie korrelierte Hämostasestörung machten die Autoren eine vermutlich erreger- oder toxisch bedingte Vaskulitis verantwortlich. Die zweite Phase trat 5 Tage nach dem Temperaturanstieg und zusammen mit der Bildung agglutinierender Antikörper auf. Klinisch waren zu diesem Zeitpunkt periphere gangränöse Ekchymosen feststellbar; die Sektion ergab auch hier das Vorliegen einer Vaskulitis.

Der Vergleich des RMSF mit der Eperythrozoonose des Schweines läßt zunächst an eine gemeinsame Pathogenese der sich in beiden Fällen ereignenden Hämostasestörung denken, wenngleich die Untersuchungen von MOSHER et al. (1977) darauf hinweisen, daß mit einer immunologisch induzierten Gerinnungsstörung im Zusammenhang mit Rickettsiosen erst im Anschluß an die akute Krankheitsphase zu rechnen ist. Nach ZACHARY (1982) ist während des ersten eperythrozoonotischen Anfalles noch kein deutlicher Anstieg der Gammaglobulinfraction feststellbar. Demzufolge ist eine ursächliche Beteiligung von Immunkomplexen an den in dieser Untersuchung festgestellten Hämostasestörungen, die gerade bei der ersten, akuten Rickettsiämie am stärksten ausgeprägt waren und der Immunantwort zeitlich vorausliefen, nicht naheliegend.

Da die Ausbildung einer Anämie das Kardinalsymptom der Eperythrozoonose des Schweines darstellt, darf die Möglichkeit einer intravasalen

Gerinnungsaktivierung durch thromboplastisch wirksame Substanzen der Erythrozyten nicht außer Acht gelassen werden. Den im Verlauf hämolytischer Prozesse freiwerdenden Adenosindiphosphaten wird die Fähigkeit zur Auslösung der Plättchenaggregation, den aus der Erythrozytenmembran stammenden Phospholipiden ein direkt aktivierender Einfluß auf die plasmatische Gerinnungskaskade zugeschrieben (KÜNZER und HABERHAUSEN, 1964; JANZARIK et al., 1971; BREDDIN, 1973; BICK, 1978). Zu berücksichtigen ist dabei aber, daß POSPISCHIL und HOFFMANN (1982) bei ihren elektronenmikroskopischen Studien keine Hinweise auf eine durch Eperythrozoon suis bedingte, intravasale Hämolyse fanden. Vielmehr scheint der im Verlauf der Eperythrozoonose zu beobachtenden Anämie eine primär extravasale Erythrophagozytose durch das Mononukleale Phagozytensystem zugrundezuliegen. Die experimentelle Auslösung einer extravasalen und intravasalen Hämolyse an Affen hat aber gezeigt, daß nur die zuletzt genannte Form von einer disseminierten intravasalen Gerinnung begleitet ist (LOPAS und BIRNDORF, 1971). Fallen demnach die Erythrozyten wie bei der Eperythrozoonose der Phagozytose anheim, so scheinen die prokoagulatorischen Substanzen der roten Blutzellen ihre gerinnungsaktivierende Wirkung nicht entfalten zu können. Darüberhinaus scheint die in den eigenen Untersuchungen beobachtete Hämostasestörung zeitlich direkt an die Phase der Erregervermehrung im Blut geknüpft zu sein, während ein deutliches Absinken der Erythrozytenzahl erst in der posttherapeutischen Phase zu beobachten ist. Ein direkter Zusammenhang zwischen Hämolyse und Verbrauchskoagulopathie scheint daher im vorliegenden Fall nicht zu bestehen.

Nicht außer Acht gelassen sollte aber in diesem Zusammenhang, daß Eperythrozoon suis eine elektronenmikroskopisch erkennbare Deformation (POSPISCHIL und HOFFMANN, 1982) und nach Meinung von ZACHARY und BASGALL (1985) auch eine biochemische Veränderung der Erythrozytenmembran verursacht. Letztere geht möglicherweise mit der Freisetzung prokoagulatorischer Substanzen einher, ohne daß eine unmittelbare Zerstörung der roten Blutzellen erfolgt. So stellte MAEDE (1980) bei Untersuchungen über die Hämobartonellose der Katze eine rickettsienbedingte Schädigung der Erythrozytenwand fest, welche mit einer Verminderung des Membrangehaltes an Phospholipiden und Cholesterol einherging. ZACHARY und SMITH (1985) vermuten, daß die Antigenisierung

der Erythrozytenmembran bei der Eperythrozoonose auf einem analogen Wirkungsmechanismus beruht. Eine durch Freisetzung von Membranphospholipiden induzierte Gerinnungsaktivierung würde auch den beobachteten zeitlichen und quantitativen Zusammenhang zwischen Hämostasedefekt und Erregervermehrung erklären.

Nach den Untersuchungen von PETERANDERL (1987) geht die akute Form der Eperythrozoonose mit einer ausgeprägten Blutazidose einher. HARDAWAY et al. (1966) stellten bei Untersuchungen an Hunden fest, daß die antikoagulatorische Wirkung von Heparin ausgeschaltet wird, sobald der pH-Wert des Blutes unter 7,1 absinkt. Nach Ansicht von HARTIG (1975) ist auch die Entstehung der disseminierten intravasalen Gerinnung bei der Pansenazidose der Wiederkäuer in ätiologischen Zusammenhang mit der Erniedrigung des Blut-pH-Wertes zu bringen. Die ausgeprägte Azidose während des akuten eperythrozoonotischen Anfalles dürfte somit der Entstehung einer Verbrauchskoagulopathie zumindest Vorschub leisten.

Wenngleich die genannten Aspekte darauf hinweisen, daß die akute Verlaufsform der Eperythrozoonose mit einer Verbrauchskoagulopathie einhergeht, soll es nicht versäumt werden, einige weitere Ursachen für die beobachteten Veränderungen der hämostatischen Parameter zu diskutieren:

Die beobachtete Thrombozytenverminderung während der akuten eperythrozoonotischen Anfallsphasen könnte grundsätzlich auch die Folge einer erregerinduzierten Beeinträchtigung der medullären Thrombozytopoese sein. Störungen dieser Art kommen in der Tiermedizin vor allem nach medikamentellen, chemischen und physikalischen Knochenmarkschädigungen sowie verschiedenen Virusinfektionen zur Beobachtung (KRAFT und DÜRR, 1981; JAIN, 1986). Es scheinen bislang keine Untersuchungen darüber vorzuliegen, ob es im Verlauf einer Infektion mit Eperythrozoon suis zur Invasion des Erregers in das Knochenmark kommt. Die Ergebnisse der histologischen Untersuchungen von THIEL (1983), der eine krankheitsgebundene Aktivierung der Erythropoese feststellte, geben

keinen Hinweis auf eine Einbeziehung des hämatopoetischen Systems in das Krankheitsgeschehen. Zwar macht der Autor keine Aussage über die Aktivität des thrombopoetischen Systemes; das geringe Ausmaß und die rasche, überschießende Kompensation des in den eigenen Untersuchungen festgestellten Plättchenabfalles sprechen jedoch gegen eine medulläre Bildungsstörung der Thrombozyten.

Leberparenchymschäden können mit einer verminderten Synthese von Gerinnungsfaktoren einhergehen (LASCH et al., 1975) und sind daher als Ursache des plasmatischen Gerinnungsdefektes in Betracht zu ziehen. Die Faktoren des Prothrombinkomplexes (II, VII, IX, X) sprechen aufgrund der geringen hepatischen Synthesekapazität und der kurzen Halbwertszeit am frühesten auf eine Störung der Leberfunktion an. Aus humanmedizinischen Untersuchungen ist bekannt, daß die Plasmaaktivität der genannten Proteine bereits nach einer leichten Parenchymschädigungen des Organes, wie sie offenbar auch im akuten Stadium der Eperythrozoonose des Schweines auftritt, absinkt (MAMMEN, 1970). Die vorliegenden Ergebnisse der Globaltests ergaben aber eine im Vergleich zur Thromboplastinzeit nach Quick (TPZ) schwache Veränderung des Hepato Quick. Da letzterer unter Erfassung der Faktoren II, VII und X grundsätzlich sehr fein auf Synthesestörungen reagiert, ist eine primär hepatogene Ursache des Hämostasedefektes schon aus diesem Grund nicht naheliegend. Darüber hinaus weist die deutliche Verlängerung von PTT und TPZ bei gleichzeitig physiologischem Fibrinogenspiegel und unerheblicher Veränderung des Hepato Quick auf einen Faktor-V-Mangel hin. Letzterer ist in aller Regel Folge einer intravasalen Umsatzsteigerung. Mit hepatogenen Synthesestörungen von Faktor V ist erst bei sehr schweren Leberparenchymschädigungen zu rechnen (MAMMEN, 1970), für die es in der vorliegenden Untersuchung keinen Hinweis gibt.

Erworbene Immunkoagulopathien stellen eine eigene Gruppe von Gerinnungsstörungen dar. Sie sind gekennzeichnet durch die Anwesenheit von Hemmkörpern, welche gegen bestimmte Gerinnungsfaktoren gerichtet sind oder mit Reaktionen des Gerinnungsablaufes in irreversibler Weise interferieren (LECHNER, 1969). Bei Immunkoagulopathien des Menschen, die unter anderem im Zusammenhang mit autoimmunhämolytischen Anämien zur

Beobachtung kommen, kann nach HARDISTY und INGRAM (1965) gleichzeitig eine Thrombozytopenie bestehen. Da nach HOFFMANN et al. (1981) auch die Eperythrozoonose des Schweines in den Formenkreis der autoaggressiven Erkrankungen einzuordnen ist, besteht grundsätzlich die Möglichkeit, daß sich die von ZACHARY und SMITH (1985) postulierte, "fehlgeleitete Immunantwort" nicht allein gegen die Erythrozyten, sondern auch gegen Gerinnungsfaktoren und/oder Thrombozyten richtet. Die Autoren äußern die Vermutung, daß der von ihnen im chronischen Stadium beobachtete Thrombozytenabfall ebenso wie die gleichzeitig festgestellte Anämie auf einem autoimmunen Geschehen beruhen. Diese Überlegung ist insofern interessant, als in den eigenen Untersuchungen an den über einen längeren Zeitraum hinweg latent infizierten Schweinen ebenfalls eine leichte Verminderung sowohl der roten Blutzellen als auch der Thrombozyten festzustellen war. Ob die Eperythrozoonose mit einer entsprechenden Hemmkörperbildung einhergeht, ist letztlich nur anhand spezieller Nachweismethoden zu klären. Allerdings spricht das rasche Abklingen der in der vorliegenden Untersuchung beobachteten und zeitlich mit der Rickettsiämie gekoppelten Hämostasestörung mit Hinblick auf den chronischen Charakter autoaggressiver Prozesse gegen eine primär immunologische Genese.

Es sei aber in diesem Zusammenhang darauf verwiesen, daß die von anderer Seite (BOLLWAHN, 1982; HEINRITZI, 1984 a) in chronischen Stadien der Eperythrozoonose beschriebenen hämorrhagischen Diathesen der Haut im Hinblick auf das sich abspielende autoimmune Geschehen sehr wohl als Resultat einer Hemmkörperbildung gegen plasmatisches und/oder zelluläres Hämostasematerial verstanden werden könnten. Aufgrund der hier gleichzeitig auftretenden Urtikaria ist aber auch das Vorliegen einer allergischen vaskulären Diathese als Folge einer Sensibilisierung des Individuums gegen vom Erreger ausgehende toxische Substanzen in Betracht zu ziehen. Aus der Humanmedizin sind entsprechende Krankheitsbilder im Gefolge von Miliartuberkulose, Diphtherie und anderen bakteriellen Infekten beobachtet worden (BEGEMANN, 1982).

Zusammenfassend ist zu sagen, daß der im akuten eperythrozoonotischen Anfallsstadium festgestellte Hämostasedefekt auf das Vorliegen einer

intravasalen Umsatzstörung hinweist, welche zu einer Verminderung von thrombogenem Material im strömenden Blut führt. Liegt ein solcher Prozess in der Tat vor, was anhand der durchgeführten Untersuchungen nicht mit letzter Sicherheit gesagt werden kann, so läßt die Normalisierung der Gerinnungsparameter innerhalb weniger Tage auf eine rasche Kompensation des Defektes schließen. Allerdings ist dabei zu bedenken, daß der Rickettsiämie im Krankheitshöhepunkt durch eine erregewirksame Medikation Abbruch getan wurde. Es ist anzunehmen, daß eine intravasale Ansammlung von Gerinnungsprodukten den Krankheitsverlauf besonders unter natürlichen Bedingungen ungünstig beeinflusst.

Die Ergebnisse der vorliegenden Untersuchung sollten Anregung sein für weiterführende pathologisch-histologische Untersuchungen, von denen ein wesentlicher Beitrag zur endgültigen Beurteilung von Wesen und realem Krankheitswert der beobachteten Hämostasestörung zu erwarten wäre.

ZUSAMMENFASSUNG

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurde untersucht, welchen Einfluß die latente und klinisch manifeste Infektion mit *Eperythrozoon suis* auf das Hämostasesystem des Schweines ausübt.

Die Untersuchungen wurden an 14 Läuferschweinen der Deutschen Landrasse durchgeführt. An sieben Tieren wurde durch experimentelle Infektion das klinisch latente Stadium der Eperythrozoonose erzeugt. Die Splenektomie dieser und zwei weiterer, spontan mit *Eperythrozoon suis* infizierter Schweine hatte bei allen Tieren die klinische Manifestation der Erkrankung zur Folge. Zur Prüfung splenektomiebedingter Veränderungen wurden fünf weitere, klinisch gesunde Schweine entmilzt.

An allen vierzehn Schweinen wurden folgende Untersuchungen durchgeführt: Klinische Untersuchung sowie hämatologische (rotes und weißes Blutbild, Zahl der eosinophilen Granulozyten), klinisch-chemische (Gesamtbilirubin, Harnstoff, Glutamat-Dehydrogenase, Aspartat-Aminotransferase, Creatinkinase) und gerinnungsanalytische (Thrombozytenzahl, Thrombelastographie, Partielle Thromboplastinzeit, Thromboplastinzeit nach Quick, Hepato Quick, Thrombinzeit, Fibrinogen) Laboruntersuchungen.

Die wichtigsten Ergebnisse der Untersuchung waren:

1. Die Splenektomie klinisch gesunder Schweine hatte einen vorübergehenden Anstieg der Thrombozytenzahl zur Folge.
2. Die chronisch-latente Infektion mit *Eperythrozoon suis* ging mit einer Verminderung der Thrombozytenzahl einher. Eine weitere Beeinflussung hämostatischer Parameter war nicht feststellbar.
3. Im Stadium der akuten Rickettsiämie war eine vermehrte Blutungsneigung aus Injektionsstellen zu beobachten. Labordiagnostisch wurde eine Verlängerung der Partiellen Thromboplastinzeit und der Thromboplastinzeit nach Quick sowie eine Verminderung der

Thrombozytenzahl festgestellt. Das Thrombelastogramm zeigte eine Verlängerung von Reaktions- und Gerinnselbildungszeit und eine kurzzeitige Abnahme der Maximalamplitude an. Die Ausprägung der beschriebenen Veränderungen war um so deutlicher, je mehr Erythrozyten einen Befall mit Eperythrozoon suis aufwiesen. Die Behandlung der Tiere mit Oxytetracyclin hatte eine rasche Normalisierung der veränderten Parameter zur Folge.

In der posttherapeutischen Phase war ein reaktiver Anstieg der Thrombozytenzahl und der Maximalamplitude des Thrombelastogrammes feststellbar.

Die Befunde deuten darauf hin, daß der im akuten Stadium der Eperythrozoonose festgestellte Hämostasedefekt Folge einer Verbrauchskoagulopathie war.

Unter Berücksichtigung der zugrundeliegenden Erkrankung werden verschiedene Gesichtspunkte bezüglich Wesen und Ursache der Hämostasestörung diskutiert.

Investigations on the influence of the infection with Eperythrozoon suis upon hemostasis in swine.

S U M M A R Y

Investigations were carried out on the influence of latent and clinically manifest infection with Eperythrozoon suis upon haemostatic function in swine.

In the study, 14 German landrace pigs were examined. Latent Eperythrozoonosis was induced in 7 animals by experimental infection. 2 more pigs were found to be infected spontaneously. Clinical signs of Eperythrozoonosis developed in all animals following splenectomy. Five clinically healthy pigs were splenectomized and served as controls.

All 14 pigs were examined clinically and by various haematological tests (red and white blood count, eosinophile granulocytes), serum chemical determinations (total bilirubin, urea, glutamate-dehydrogenase, aspartate-aminotransferase, creatine phosphokinase) and coagulation studies (platelet count, thrombelastography, partial thromboplastin time, thromboplastin time according to Quick, hepato Quick, thrombin time, fibrinogen level).

The most important results of the study were:

1. In healthy pigs, splenectomy was followed by a transient rise in platelet count.
2. Latent infection with Eperythrozoon suis was associated with a decrease in platelet count. No evidence of a change of other haemostatic parameters was found.
3. Acute rickettsemia following splenectomy in infected pigs was associated with intensified bleeding from injection sites, prolongation of partial thromboplastin time and thromboplastin time according to

Quick as well as a decrease in platelet count. Thrombelastography showed a prolongation of reaction and clot building time and a transient decrease of maximum amplitude.

Deviation from normal values was proportional to the number of red blood cells infected with Eperythrozoon suis. Application of oxytetracycline was followed by a quick return of hemostatic parameters to initial values.

In the posttherapeutic phase, a reactive increase of platelet count and maximum amplitude of the thrombelastogram could be seen.

The findings indicate that the hemostatic disorder observed in acute Eperythrozoonosis is a consequence of consumption coagulopathy. Various aspects of the nature and cause of the defect are discussed with special regard to the underlying disease.

L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S

ADAMS, E.W.; D.I.I. YLES u. K.O. COCKRELL (1959):

Eperythrozoonosis in a herd of purebred landrace pigs.

J. Am. Vet. Med. Ass. 135, 226 - 228

BARTHEL, M. u. H. POLIWODA (1980):

Gerinnungsanalysen.

Interpretation, Schnellorientierung, Therapiekontrollen. 2. Aufl.

Verlag Thieme, Stuttgart

BAUMGARTNER, H.R. (1974):

Pathophysiologische und experimentelle Grundlagen der Thrombogenese.

Schweiz. med. Wschr. 104, 109 - 113

BEGEMANN, H. (1982):

Praktische Hämatologie. 8. Aufl.

Verlag Thieme, Stuttgart

BETTEX-GALLAND, M. u. E.F. LÜSCHER (1964):

Untersuchungen über die Auslösung der viskösen Metamorphose der menschlichen Blutplättchen durch Immunkomplexe.

Pathol. Mikrobiol. 27, 533 - 541

BICK, R.L. (1978):

Disseminated intravascular coagulation and related syndromes: etiology, pathophysiology, diagnosis and management.

Am. J. Hemat. 5, 265 - 282

BIBERSTEIN, E.L., L.M. BAAR, L.L. LARROW u. S.J. ROBERTS (1956):

Eperythrozoonosis of swine in New York State.

Cornell Vet. 46, 288 - 297

BLECHER, T.E. u. M.J. GUNSTONE (1969):

Fibrinolysis, coagulation and haematological findings in normal Large White/Wessex cross pigs.

Br. Vet. J. 125, 74 - 81

BOEHRINGER, GmbH, Mannheim (1980):

Gerinnungsdiagnostik.

Boehringer GmbH Diagnostica, Mannheim

BOEHRINGER GmbH, Mannheim (1982):

Thrombin-Coagulase zur Bestimmung der Thrombin-Coagulase-Zeit.

Boehringer GmbH Diagnostica, Mannheim

BOLLWAHN, W. (1982):

Die Eperythrozoonose (Ikteroanämie) der Schweine.

Prakt. Tierarzt 12, 1043 - 1045

BORN, G.V.R. (1966):

Effects of adenosine diphosphate and related substances on the adhesiveness of platelets in vitro and in vivo.

Br. J. Haemat. 12, 37 - 38

BOTTIN, F. (1959):

Untersuchungen über die Thrombozytenzahlen im Schweineblut mit Hilfe der Foniomethode und dem Phasenkontrastverfahren.

Vet.med. Diss., Leipzig

BOWIE, E.J.W., C.A. OWEN, P.E. ZOLLMAN, J.H. THOMPSON u.

D.N. FASS (1973):

Tests of hemostasis in swine: normal values and values in pigs affected with von Willebrand's disease.

Am. J. Vet. Res. 34, 1405 - 1407

BREDDIN, K. (1973):

Störungen der Hämostase bei akuten erworbenen hämolytischen Anämien.

in: NOWICKI, L., H. MARTIN u. J.C.F. SCHUBERT (Hrsg.):

Hämolyse.- hämolytische Erkrankungen.

Verlag Lehmanns, München, 235 - 249

BRÖMEL, J. u. K. ZETTL (1985):

Die Eperythrozoonose - ein Bildbericht mit Literaturübersicht.

Prakt. Tierarzt 66, 689 - 698

BROWNBACK, A. (1981):

Eperythrozoonosis as a cause of infertility in swine.

Vet. Med. Small Anim. Clin. 76, 375 - 378

CAMPBELL, R.L. (1945):

Icteric condition found in hogs in Northern Missouri.

North Am. Vet. 26, 347 - 348

CHERNOF, D. (1967):

Hypofibrinogenemia in scrub typhus. Report of a case.

New Engl. J. Med. 276, 1195 - 1205

CHRISTENSEN, L.R. u. C.M. MACLEOD (1945):

A proteolytic enzyme of serum.

Characterization, activation and reaction with inhibitors.

J. Gen. Physiol. 28, 559 - 563

CHESTERMAN, C.N. (1975):

The fibrinolytic system and haemostasis.

Thrombos. Diathes. Haemorrh. 34, 368 - 377

CLAUSS, A. (1957):

Gerinnungsphysiologische Schnellmethode zur Bestimmung des Fibrinogens.

Acta Haematol. 17, 237 - 246

CORNELL, C.M. u. N.E. MUHRER (1964):

Coagulation factors in normal and haemophiliac-type swine.

Am. J. Physiol. 206, 926 - 928

CYSEWSKY, S.J., A.C. PIER u. G. W. ENGSTROM (1968):

Clinical pathologic features of acute aflatoxicosis of swine.

Am. J. Vet. Res. 29, 1577 - 1590

DAMUS, P.S. u. E.W. SALZMANN (1972):

Disseminated intravascular coagulation.

Arch. Surg. 104, 262 - 265

DAVIE, E.W. u. O. D. RATNOFF (1964):

Waterfall sequence for intrinsic blood clotting.

Science 145, 1310 - 1312

DEUTSCHE VETERINÄRMEDIZINISCHE GESELLSCHAFT (1977):

Arbeitswerte in der Laboratoriumsdiagnostik.

Kalender für die tierärztliche Praxis 1977

Verlag Marseille, München, 83 - 102

DIJK, VAN, J.E., D. ZWART u. P. LEEFLANG (1973):

A contribution to the pathology of Trypanosoma simiae infection in pigs.

J. Vet. Med. B 20, 374 - 391

DIPEOLU, O.O., E.B. OTESILE, A.ADETUNJI u. B.O. FAGBEMI (1983):

Studies on blood parasites of pigs in Nigeria: pathogenicity of Babesia trautmanni in experimentally infected pigs.

J. Vet. Med. B. 30, 97 - 102

DONKER, A.J., R.C. VENUTO, A.O. VLADUTIN, J.R. BRENTJENS u.

G.A. ANDRES (1984):

Effects of prolonged administration of D-Penicillamine of Captopril in various strains of rats.

Clin. Immunol. Immunopathol. 30, 142 - 155

EDWARDS, J.F. u. W.J. DODDS (1985):

Platelets and fibrinogen kinetics in healthy and African swine fever-affected swine:

[75 Sel selenomethionine-labeling study.

Am. J. Vet. Res. 46, 181 - 184

EDWARDS, J.F., W.J. DODDS u. D.O. SLAUSON (1984):

Coagulation studies in African swine fever virus infection.

Am. J. Vet. Res. 45, 2414 - 2420

FASS, D.N., E.J.W. BOWIE, C.A. OWEN Jr. u. P.E. ZOLLMAN (1979):

Inheritance of porcine von Willebrand's disease. Study of a kindred of over 700 pigs.

Blood, 53, 712 - 719

FELDMAN, B.F., E.J. CARROLL u. N.C. JAIN (1986):

Coagulation and its disorders.

in: JAIN, N.C. (Hrsg.):

Schalm's veterinary hematology.

Verlag Lea & Febiger, Philadelphia, 388 - 430

FISCHER, M. u. Ch. FALKENSAMMER (1974):

Hepato-Quick[®] - ein neues Thromboplastinzeitsystem - im Vergleich zu Normotest[®] und Thrombotest[®].

Wien. Klin. Wschr. 86, 77 - 83

FOOTE, L.E., W.E. BROCK u. B. GALLANER (1951):

Icteroanemia, Eperythrozoonosis, or anaplasmosis-like disease of swine proved to be caused by a filtrable virus.

North Am. Vet. 32, 17 - 23

FONTAINE, M., V.E.O. VALLI u. L.G. YOUNG (1977):

Studies on vitamin E and selenium deficiency in young pigs.

IV. Effect on coagulation system.

Can. J. Comp. Med. 41, 64 - 76

FORTH, W. u. W. RUMMEL (1987):

Antikoagulantien und Fibrinolytika.

Pharmakotherapie von Störungen der Blutgerinnung.

in: FORTH, W., D. HENSCHLER u. W. RUMMEL (Hrsg.):

Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie. 5. Aufl.

Wissenschaftsverlag, Bibliographisches Institut, Mannheim, Wien, Zürich,

311 - 331

FRICK, P. (1979):

Blutgerinnung und Hämostase.

in: SIEGENTHALER, W. (Hrsg.):

Klinische Pathophysiologie. 4. Aufl.

Verlag Thieme, Stuttgart, 496 - 502

GAFFNEY, P.J. (1977):

Structure of fibrinogen and FDP.

Br. Med. Bull. 33, 245 - 252

GEHRMANN, G. (1969):

Hämolyse und hämolytische Anämien.

Verlag Thieme, Stuttgart

GERSMAYER, E.F. u. E.C. YASARGIL (Hrsg.) (1978):

Schock und hypotone Kreislaufstörungen.

Pathophysiologie - Diagnostik - Therapie. 2. Aufl.

Verlag Thieme, Stuttgart

GOLDSTON, R.T., I. SEYBOLD u. R.D. WILKES (1982):

Hemostasis/coagulation. A clinical approach to bleeding disorders.

Vet. Med. Small Anim. Clin. 77, 1165 - 1170

GREENE, C.E., V.C.W. TSANG, A.K. PRESTWOOD u. E.A. MERIWETHER (1981):

Coagulation studies of plasmas from healthy domesticated animals and persons.

Am. J. Vet. Res. 42, 2170 - 2177

HÄNI , H., H. KÖNIG, J. NICOLET u. E. SCHOLL (1973):

Zur Haemophilus-Pleuropneumonie beim Schwein.

V. Pathomorphologie.

Schweiz. Arch. Tierheilk. 115, 191 - 203

HALFMANN, S. (1983):

Hämatologisch-therapeutische Untersuchungen bei der Eperythrozoonose des Schweines.

Vet.med. Diss., München

HALLMANN, L. (1980):

Klinische Chemie und Mikroskopie. 11. Aufl.

Verlag Thieme, Stuttgart

HAPKE, H.J. (1975):

Toxikologie für Veterinärmediziner.

Verlag Enke, Stuttgart

HARDAWAY, R.M. (1966 a):

Syndromes of disseminated intravascular coagulation.

Verlag Thomas, Springfield

HARDAWAY, R.M. (1966 b):

Shock and disseminated intravascular coagulation.

Thrombos. Diathes. Haemorrh. Suppl. 20, 121 - 146

HARDAWAY, R.M. (1971):

Disseminated intravascular coagulation.

Thrombos. Diathes. Haemorrh. 46, 209 - 228

HARDAWAY, R.M., W.R. BREWSTER, u. M.J. ELOVITZ (1966):

The influence of vasoconstriction and acidosis on disseminated intravascular coagulation.

Surgery 59, 804 - 811

HARDISTY, R.M. u. G.I.C. INGRAM (1965):

Bleeding disorders, investigation and management.

Verlag Blackwell, Oxford

HARMS, D. (1971):

Grundlagen einer pathologisch-anatomischen Diagnostik der Verbrauchskoagulopathie.

Blut 13, 261 - 266

HARMS, D. u. E. HELLMANN (1971):

über die Bedeutung der postmortalen Fibrinolyse für den Nachweis einer peripheren Mikrothrombose.

Klin. Wschr. 49, 648 - 651

HARTERT, H. (1948):

Blutgerinnungsstudien mit der Thrombelastographie, einem neuen Untersuchungsverfahren.

Klin. Wschr. 25, 577 - 583

HARTIG, F. (1975):

Pathomorphologie bei unterschiedlich erworbener Störung der Eukoagulabilität des Blutes bei verschiedenen Tierspezies

Habil.-Schr., Gießen

HARTIG, F. u. G. HEBOLD (1972):

Intravasale Mikrozirkulationsstörungen in Mesenteriallymphknoten bei spontaner Ödemkrankheit (Coli-Enterotoxämie) der Schweine.

Berl. Münchn. tierärztl. Wschr. 85, 361 - 364

HARTIG, F., G. SPONER, K. STEGMEIER u. E. ZIMMER (1981):

Hyperfibrinolysis and hypercholesterolaemia in salt-intoxication in pigs.

Exp. Path. 19, 137 - 145

HEENE, D. (1972):

Methodik zur Feststellung der disseminierten intravasalen Gerinnung.
Thrombos. Diathes. Haemorrh. Suppl 50, 33 - 56

HEENE, D., G. HOFFMANN-FEZER, R. HOFFMANN, E. WEISS, G. MÜLLER-BERGHAUS
u. H.G. LASCH (1971):

Gerinnungsstörungen bei akuter Schweinepest.
Beitr. Path. 144, 259 - 271

HEILMAYER, L. u. A. HITTMAIR (1964):

Handbuch der gesamten Hämatologie.
Spezielle Hämatologie. 3. Teil, Bd. 5.
Verlag Urban & Schwarzenberg, München

HEINRITZI, K. (1984 a):

Klinik, Hämatologie und Metabolismus des eperythrozoonotischen Anfalls.
Prakt. Tierarzt 65, "collegium veterinarium XIV", 40 - 44

HEINRITZI, K. (1984 b):

Ein Beitrag zur Splenektomie beim Schwein.
Tierärztl. Praxis 12, 451 - 454

HENRY, S.C. (1979):

Clinical observations on Eperythrozoonosis.
J. Am. Vet. Med. Ass. 174, 601 - 603

HIEMEYER, V., H. RASCHE u. K. DIEHL (1972):

Hämorrhagische Diathesen.
Verlag Thieme, Stuttgart

HIEPE, T. (1987):

Eperythrozoonose.

in: KIELSTEIN, P. u. E. WOHLFARTH (Hrsg.):

NEUNDORF, R. / H. SEIDEL - Schweinekrankheiten. 3. Aufl.
Verlag Enke, Stuttgart, 457 - 460

HIGASHI, O., Y. KIKUCHI u. K. KONNO (1972):

A case of thrombasthenia with a study of platelet aggregation by hydrogen peroxide (H_2O_2).

Tohoku J. Exp. Med. 106, 399 - 409

HILLER, D. (1984):

Der Nachweis von Fibrinogen- und Fibrinsspaltprodukten bei Hund, Katze und Pferd.

Vet.med. Diss., München

HOFFMANN, R. (1973 a):

Syndrome disseminierter intravasaler Gerinnung (Verbrauchskoagulopathie) bei Haustieren.

Habil.-Schr., Gießen

HOFFMANN, R. (1973 b):

Verbrauchskoagulopathie bei spontaner Panleukopenie der Haus- und Wildkatzen.

Berl. Münchn. tierärztl. Wschr. 86, 72 - 74

HOFFMANN, R. (1974):

Disseminierte intravasale Gerinnung (Verbrauchskoagulopathie) beim Haustier.

Tierärztl. Praxis 2, 375 - 381

HOFFMANN, R. (1976):

Syndrome disseminierter intravasaler Gerinnung (Verbrauchskoagulopathie) bei Haustieren.

Beihefte zum J. Vet. Med., Heft 24.

Verlag Parey, Berlin, Hamburg

HOFFMANN, R. u. F. HARTIG (1972):

Disseminierte intravasale Gerinnung bei spontaner Coli-Enterotoxämie der Schweine.

Berl. Münchn. tierärztl. Wschr. 85, 221 - 224

HOFFMANN R., G. HOFFMANN-FEZER, B. KIMETO u. E. WEISS (1971):
Mikrothromben als morphologischer Ausdruck einer Verbrauchskoagulopathie
bei akuter Schweinepest.

J. Vet. Med. B 18, 710 - 718

HOFFMANN R. u. K. SAALFELD (1977):

Ausbruch einer Eperythrozoonose in einem Schweinemastbestand.

Dtsch. tierärztl. Wschr. 84, 7 - 9

HOFFMANN, R., D.O. SCHMID u. G. HOFFMANN-FEZER (1981):

Erythrocyte antibodies in porcine Eperythrozoonosis.

Vet. Immunol. Immunopathol. 2, 111 - 119

HOFFMANN, W. (1972):

Pulmonalklappenendokarditis mit thrombose der Lungenarterien beim
Schwein.

Dtsch. tierärztl. Wschr. 79, 552 - 554

HOGAN, A.G., M. E. MUHRER u. R. BOGART (1941):

A haemophilia-like disease in swine.

Proc. Soc. Exp. Biol. 48, 217 - 219

JAIN, N.C. (1986):

Schalm's veterinary hematology. 4. Aufl.

Verlag Lea & Febiger, Philadelphia

JANZARIK, H., E. KÖPPLER u. H.G. LASCH (1971):

Experimentelle Immunhämolyse und Blutgerinnung.

Thrombos. Diathes. Haemorrh. 26, 22 - 28

KAMADA, R.O. u. J.R. SMITH (1972):

The phenomenon of respiratory failure in shock: the genesis of
"shock lung".

Am. Heart J. 83, 1 - 4

KAPLAN, A.P. u. K.F. AUSTEN (1972):

The fibrinolytic pathway of human plasma.

Isolation and characterization of the plasminogen proactivator.

J. Exp. Med. 176, 1378 - 1388

KENRNOFF, P.B.A. u. G.P. MACNICOL (1977):

Normal and abnormal fibrinolysis.

Br. Med. Bull. 33, 239 - 244

KIMETO, B. (1971):

Zur Pathogenese der Blutungen bei Schweinepest.

Vet.med. Diss., Gießen

KINSLEY, A.T. (1932):

Protozoan-like body in blood of swine.

Vet. Med. 27, 196

KINSLEY, A.T. (1939):

Anaplasmosis-like disease in swine.

Vet. Med. 34, 56

KÖSTERING, H., W.-P. MAST, T. KAETHNER, K. NEBENDAHL u.

W.H. HOLTZ (1983):

Blood coagulation studies in domestic pigs (Hannover breed) and minipigs (Goettingen breed).

Lab. Anim. 17, 346 - 349

KORN, G. u. M. MUSSGAY (1968):

Ein Fall von Eperythrozoonose suis mit differentialdiagnostischer Bedeutung bei einem Schweinepestverdacht.

J. Vet. Med. B 15, 617 - 630

KOSTINAS J.E. u. E.F. CANTOW (1966):

Studies on infectious mononucleosis.

II. Auto-hemolysis.

Am. J. Med. Sci. 252, 296 - 300

KRAFT, W. (1973):

Das Thrombelastogramm der gesunden Hauskatze und die Behandlung der Verbrauchskoagulopathie bei Panleukopenie.

Berl. Münchn. tierärztl. Wschr. 20, 394 - 396

KRAFT, W. u. U.M. DÜRR (1981):

Kompodium der klinischen Laboratoriumsdiagnostik bei Hund, Katze und Pferd.

Verlag Schaper, Hannover

KREIER, J.P. u. M. RISTIC (1968):

Haemobartonellosis and related diseases.

in: WEINMAN, D. u. M. RISTIC (Hrsg.):

Infectious blood diseases in man and animals. 4. Aufl.

Academic Press, New York, London

KÜNZER, W. u. D. HABERHAUSEN (1964):

Die thromboplastischen und fibrinolytischen Aktivitäten der roten Blutzellen.

Klin. Wschr. 42, 165 - 168

KUROKAWA, I., T. KIMURA, T. NAGAI u. M. KAMIMURA (1971):

The effect of vitamin E on the adenosine diphosphate induced platelet aggregation.

J. Vitam. 17, 181 - 184

KUSCHINSKY, G., H. LÜLLMANN, T. PETERS u. H. MOHR (1987):

Kurzes Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie. 11. Aufl.

Verlag Thieme, Stuttgart, New York

LAAKE, K. u. A. VENNBERG (1974):

Factor-XII-induced fibrinolysis: studies on the separation of prekallikrein, plasminogen activator, and factor XI in human Plasma.

Thromb. Res. 4, 285 - 293

LANGE, H. u. M. KASIM (1987):

Vergiftungen.

in: KIELSTEIN, P. u. E. WOHLFARTH (Hrsg.):

NEUNDORF, R. / K. SEIDEL - Schweinekrankheiten. 3. Aufl.

Verlag Enke, Stuttgart

LASCH, H.G. u. D. HEENE (1968):

Methoden zur Untersuchung des Blutgerinnungs- und Fibrinolyse-systems.

Internist 2, 42 - 48

LASCH, H.G., D. HEENE u. C. MÜLLER-ECKHARDT (1975):

Hämorrhagische Diathesen.

in: BEGEMANN, H. (Hrsg.):

Klinische Hämatologie. 2. Aufl.

Verlag Thieme, Stuttgart, New York, 676 - 774

LASCH, H.G. u. L. ROKA (1953):

Zur Prothrombinbildung in der Leber.

Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem. 294, 30 - 41

LECHLER, E., F. ASBECK u. J. VAN DER LOO (1975):

Diagnostik der Verbrauchskoagulopathie.

Dtsch. med. Wschr. 100, 22 - 24

LECHNER, K. (1969):

Immunologisch bedingte Koagulopathien.

in: DEUTSCH, E. (Hrsg.):

Immunologische Probleme in der Blutgerinnung.

Verlag Schattauer, Stuttgart, New York, 33 - 47

LEDDY, J.P. u. S.N. SWITHER (1978):

Acquired immune hemolytic disorders (including drug-induced immune hemolytic anemia).

in: SAMTER, M. (Hrsg.):

Immunological diseases. 3. Aufl.

Verlag Little Brown & Co., Boston, 1187 - 1227

LIE, H. (1962):

Neonatal thrombocytopenia in pigs.

8th Anim. Blood Groups Conf. in Europe, Ljubljana, 1962

LINKLATER, K.A. (1975):

The experimental reproduction of thrombocytopenic purpura in piglets.

Res. Vet. Sci. 18, 127 - 133

LOPAS H. u. N.I. BIRNDORF (1971):

Haemolysis and intravascular coagulation due to incompatible red cell transfusion in isoinmunized monkeys.

Br. J. Haemat. 21, 399 - 411

MACFARLANE, R.G. (1964):

An enzyme cascade in the blood clotting mechanism, and its function as a biochemical amplifier.

Nature 202, 498 - 499

MACFARLANE, R.G. u. A.H.T. ROBB-SMITH (1961):

Functions of the blood.

Blackwell Scientific Publications, Oxford

MAEDE, Y. (1980):

Studies on feline haemobartonellosis.

IV. changes of erythrocyte lipid concentration and their relation to osmotic fragility.

Jap. J. Vet. Res. 42, 281 - 288

MAMMEN, E.F. (1970):

Gerinnungsstörungen bei Lebererkrankungen.

Dtsch. med. Wschr. 95, 2241 - 2242

MAYR, A., P.A. Bachmann, B. GEDECK, H. MAHNEL u. H. SCHELS (1984):

Mikrobiologie, Infektions- und Seuchenlehre. 5. Aufl.

Verlag Enke, Stuttgart

MILESTONE, J.H. (1964):

Thrombokinas as prime activator of prothrombin:

historical perspectives and present status.

Fed. Proc. 23, 742 - 751

MOSHER, D.F., D.P. FINE, J.B. MOE, R.H. KENYON u. G.L. RUCH (1977):

Studies of the coagulation and complement systems during experimental Rocky Mountain Spotted Fever in rhesus monkeys.

J. Inf. Dis. 135, 985 - 989

MORAWITZ, P. (1905):

Die Chemie der Blutgerinnung.

Ergeb. Physiol 4, 307 - 422

MÜLLER-BERGHHAUS, G. (1969):

Zur Pathophysiologie der Verbrauchskoagulopathie.

Bibl. Haemat. 32, 257 - 269

MÜLLER-BERGHHAUS, G. (1975):

Trigger mechanisms of endotoxin-induced intravascular coagulation.

in: URBASCHEK, G., R. URBASCHEK u. E. NETER (Hrsg.):

Gram-negative bacterial infection and mode of endotoxin actions.

Pathophysiological, immunological and clinical aspects.

Verlag Springer, Wien, New York, 362 - 366

MÜLLER-ECKHARDT, CH. u. G. MÜLLER-BERGHHAUS (1971):

Tierexperimentelle Untersuchungen zum Auslösemechanismus der Verbrauchskoagulopathie durch Immunreaktionen.

Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med. 77, 1157 - 1160

NAFSTAD, I. (1965):

Studies of hematology and bone marrow morphology in vitamin E deficient pigs.

Pathol. Vet. 2, 277 - 287

NANSEN, P., K. NIELSEN u. R. NIELSEN (1970):

Isoimmun purpura thrombocytopenica hos grise.

Nord. Veterinaarmed. 22, 1 - 7

NEWSHOLME, S.J., J.S.C. CULLEN, P.W. NEL u. F. REYERS (1985):

A haemorrhagic syndrome in recently pigs ascribed to hypovitaminosis K.

J. South Afr. Vet. Med. Assoc. 56, 101 - 102

NICOLA, DE, P. (1959):

Untersuchungen über die Artspezifität der Blutgerinnung der Säugetiere.

Schweiz. med. Wschr. 39, 10 - 12

NIELSEN, N., R. NIELSEN, P. NANSEN u. S. ANDERSEN (1973):

Isoimmune Purpura thrombocytopenica in piglets.

Fol. Vet. Lat. 3, 32 - 51

NORDSTOGA, K. (1965):

thrombocytopenic purpura in baby pigs caused by maternal isoimmunization.

Pathol. Vet. 2, 601 - 610

OHLER, W.G.A. (1973):

Blutstillungs- und Blutgerinnungsstörungen.

Verlag Witzstrock, Baden-Baden

OLOWOOKORUN, M.O. u. M. O. MAKINDE (1980):

Thrombocytes, clotting time, haemoglobin value and packed cell volume in Nigerian piglets during the first four weeks of life.

J. Vet. Med. A 27, 508 - 512

OSBALDISTON, G.W., E.C. STOWE u. P.R. GRIFFITH (1970):

Blood coagulation: comparative studies in dogs, cats, horses and cattle.

Br. Vet. J. 126, 512 - 521

OSUNA, O. u. G.T. EDDS (1982):

Toxicology of aflatoxin B₁, warfarin, and cadmium in young pigs:
clinical chemistry and blood coagulation.

Am. J. Vet. Res. 43, 1387 - 1394

OSWEILER, G.D. (1978):

Hemostatic function in swine as influenced by warfarin and an oral
antibacterial combination.

Am. J. Vet. Res. 39, 633 - 638

OWEN, CH.A., E.J.W. BOWIE, P.E. ZOLLMAN, D.N. FASS u. H. GORDON (1974):

Carrier of porcine von Willebrand's disease.

Am. J. vet. Res. 35, 245 - 248

PENNY, R.H.C. u. M.R. MUIRHEAD (1986):

Skin.

in: LEMAN, A.D., B. STRAW, R.D. GLOCK, W.L. MENGELING, R.H.C. PENNY u.
E. SCHOLL (Hrsg.):

Diseases of swine. 6. Aufl.

Iowa State University Press, Ames, Iowa, 82 - 101

PETERANDERL, W.S., München (1987):

Persönliche Mitteilung vom 20. September

PLONAIT, H. (1980):

Erkrankungen des Blutes.

in: SCHULZE, W., K. BICKHARDT, W. BOLLWAHN, G. von MICKWITZ u.
H. PLONAIT (Hrsg.):

Klinik der Schweinekrankheiten.

Verlag Schaper, Hannover, 215 - 224

POSPISCHIL, A. u. R. HOFFMANN (1982):

Eperythrozoon suis in naturally infected pigs: a light and electron
microscopic study.

Vet. Pathol. 19, 651 - 657

QUICK, A.J. (1935):

The Prothrombin in in hemophilia and obstructive jaundice.

J. Biol. Chem. 109, 73 - 81

QUIN, A.H. (1938):

A herd condition of swine characterized by icterus and anemia.

J. Am. Vet. Med. Ass. 93, 271 - 274

RASCHKE, H. (1975):

Blutgerinnungsfaktor XIII und Fibrinstabilisierung.

Klin. Wochr. 54, 1137 - 1139

RAETTER, J. (1975):

Splenektomie und ihre Folgen.

In: BEGMANN, H. (Hrsg.):

Klinische Hämatologie, 2. Aufl.

Verlag Thieme, Stuttgart, 103 - 109

REMMLE, J.W. u. D. LOEW (1973):

Pathophysiologie der Thrombozyten im Schock.

Klin. Wochr. 51, 3 - 9

RICKMAN, W.J. u. H.W. COX (1980)

Immunologic reactions associated with anemia, thrombocytopenia, and coagulopathy in experimental African trypanosomiasis.

J. Parasitol. 66, 28 - 33

ROBB, A.D. (1943):

Ictero-anemia in growing swine.

Vet. Med. 38, 271 - 274

ROBBY, S.J., M.C. MIHM, R.W. COLMAN u. J.D. MINNA (1973):

The skin in disseminated intravascular coagulation.

Prospective analysis of thirty-six cases.

Br. J. Dermat. 88, 221 - 229

RODRIGUEZ-ERDMAN, F. (1974):

The syndrome of intravascular coagulation.

Postgrad. Med. 55, 91 - 98

SANDHOLM, M., T. HONKANEN-BUZALSKI u. V. RASI (1979):

Prevention of navel bleeding in piglets by preparturient administration of ascorbic acid.

Vet. Rec. 104, 337 - 338

SASAKI, Y., H. KITAGAWA, K. ISHIGARA, K. MOCHIZUKI u. H. SANO (1982):

Hemorrhagic disease in pigs associated with vitamin K deficiency.

Jap. J. Vet. Sci. 44, 933 - 940

SASAKI, Y., H. KITAGAWA, K. ISHIGARA, H. SANO, T. NIZOGUCHI u.

K. KAJIO (1985):

Therapeutic effects of vitamin K for hemorrhagic disease in pigs.

Jap. J. Vet. Sci. 47, 435 - 442

SAUERWEIN, G. u. A. GRABNER (1982):

Zur Behandlung der Haemobartonellose der Katze mit

Thioacetarsamid-Natrium (Caparsolate[®]).

Kleintier-Prax. 27, 323 - 328

SAUNDERS, C.N. u. D.A. KINCH (1968):

Thrombocytopenic purpura of pigs.

J. Comp. Pathol. 78, 513 - 523

SCHIEFER, B. u. G. SEARCY (1975):

Disseminated intravascular coagulation and consumption coagulopathy.

Can. Vet. J. 16, 151 - 159

SCHIMMEL, D., Z. POSPISIL, I. SCHIMMEL, F. SCHULZE u. A. VOGT (1977):

Gerinnungsanalytische Untersuchungen bei der Kolienterotoxämie der Schweine.

Arch. exp. Veterinärmed. (Leipzig) 31, 15 - 27

SCHMIDL, M. u. T. MIX (1981):

Laboruntersuchungen für die Diagnose und Verlaufskontrolle in der Veterinärmedizin. 2. Aufl.

Boehringer GmbH, Mannheim

SCHMIDT, U., H.H. FIEDLER u. B. HERTRAMPF (1974):

Thrombozytopenische Purpura beim Saugferkel. Pathologisch-anatomische Befunde.

Dtsch. tierärztl. Wschr. 81, 525 - 548

SCHMIDT, U., G. TRAUTWEIN, B. HERTRAMPF, H. ERHARD u.

H.H. FIEDLER (1977):

Thrombozytopenische Purpura beim Saugferkel. Morphologische, hämatologische und serologische Untersuchungen.

J. Vet. Med. B 24, 386 - 397

SCHULZ, L.-C., K.H. BÖHM u. F. KLÖPPER (1971):

Durch Blutgerinnungsstörungen gekennzeichnete Mikroangiopathien beim septikämischen Rotlauf.

Dtsch. tierärztl. Wschr. 78, 563 - 569

SCHWEIGHARDT, H., A. FELLNER, P. PECHAN u. E. LAUERMANN (1986):

Eperythrozoonose beim Schwein - ein Fallbericht.

Wien. tierärztl. Mschr. 73, 250 - 253

SHARP, A.A. (1977):

Diagnosis and management of disseminated intravascular coagulation.

Br. Med. Bull. 33, 265 - 272

SILVA, DA, W.D. (1979):

Autoimmunerkrankungen.

in: BIER, O.G., D. GÖTZE, J. MOTA u. W.D. da SILVA (Hrsg.):

Experimentelle und klinische Immunologie.

Verlag Springer, Berlin, Heidelberg, New York, 249 - 276

SMITH, A.R. (1974):

Serologic diagnosis of Eperythrozoonosis in swine.

J. Am. Vet. Med. Ass. 165, 725

SMITH, A.R. (1975):

Eperythrozoonosis.

J. Am. Vet. Med. Ass. 166, 964

SMITH, A.R. (1986):

Eperythrozoonosis.

in: LEMAN, A.D., B. STRAW, R.D. GLOCK, W.L. MENGELING, R.H.C. PENNY u.

E. SCHOLL (Hrsg.):

Diseases of swine. 6. Aufl.

Iowa State University Press, Ames, Iowa

SMITH, A.R. u. T. RAHN (1975):

An indirect hemagglutination test for the diagnosis of Eperythrozoon suis infection in swine.

Am. J. Vet. Res. 36, 1319 - 1321

SPAET, T.H. u. M.B. ZUCKER (1964):

Mechanism of platelet plug formation and role of adenosine diphosphate.

Am. J. Physiol. 206, 1267 - 1274

SPLITTER, E.J. (1950 a):

Eperythrozoon suis n. sp. and Eperythrozoon parvum n. sp., two new blood parasites of swine.

Science, 3, 513 - 514

SPLITTER, E.J. (1950 b):

Eperythrozoon suis, the etiologic agent of ictero-anemia or an Anaplasmosis-like disease in swine.

Am. J. Vet. Res. 11, 324 - 330

SPLITTER, E.J. (1950 c):

Neoparsphenamine in acute Eperythrozoonosis of swine.

J. Am. Vet. Med. Ass. 117, 371 - 373

SPLITTER, E.J. (1958):

The complement fixation test in diagnosis of Eperythrozoonosis in swine.

J. Am. Vet. Med. Ass. 132, 47 - 49

SPLITTER, E.J. u. R.L. WILLIAMSON (1950):

Eperythrozoonosis in swine. A preliminary report.

J. Am. Vet. Med. Ass. 116, 360 - 364

STORMOKEN, H. (1957):

Species differences in clotting factors in ox, dog, horse and man.

Acta Physiol. Scand. 41, 101 - 109

STORMOKEN, H., R. SVENKERND, P. SLAGSVOLD u. H. LIE (1963):

Thrombocytopenic bleedings in young pigs due to maternal isoimmunization.

Nature, 198, 1116 - 1117

SURGENOR, D.M. (1974):

Erythrocytes and blood coagulation.

Thrombos. Diathes. Haemorrh. 32, 247 - 256

THALER, E. u. G. KLEINBERGER (1979):

Sepsis und Blutgerinnung.

Intensivmed. 16, 54 - 60

THEISS, W., H. GRAEFF, U. BLEYL, H. IMMICH u. W. KUHN (1970):

Reversible Stadien intravaskulärer Gerinnung und ihre Auswirkung auf Nierenfunktion und Urokinaseausscheidung.

Thrombos. Diathes. Haemorrhag. 23, 369 - 385

THIEL, W. (1973):

Elektronenmikroskopische Untersuchungen von Glomerula normaler und an akuter Schweinepest erkrankter Schweine.

Vet.med. Diss., Gießen

THIEL, W. (1983):

Zur Pathologie und Diagnostik der Eperythrozooninfektionen der Schweine.

Prakt. Tierarzt 8, 692 - 697

TRIPLETT, D.A. (1978):

Qualitative or functional disorders of platelets.

in: TRIPLETT, D.A. (Hrsg.):

Platelet function: laboratory evaluation and clinical application.

Amer. Soc. Clin. Pathologists, Chicago, 123 - 159

ULRICH, A.G. (1980):

The efficacy of oxytetracyclines against Eperythrozoon suis infection in splenectomized swine.

Masters Thesis, Univ. of Illinois

VINAZZER, H. (1979):

Gerinnungsphysiologie und Methoden im Blutgerinnungslaboratorium.

Verlag Fischer, Stuttgart

WENDT, M. (1987):

Hämorrhagisches Syndrom bei Absatzferkeln.

Prakt. Tierarzt 68, 13 - 16

WROGEMANN, J. u. W. HOLTZ (1977):

Blutuntersuchungen am Göttinger Miniaturschwein.

Versuchstierk. 19, 276 - 289

WU, K.K. (1985):

Microvascular Thrombosis: pathophysiology and new strategies.

Hosp. Pract., 47 - 55

ZACHARY, J.F. (1982):

Immune responses and hematologic alterations in splenectomized pigs experimentally infected with *Eperythrozoon suis*.

I. A possible model for cold agglutinin disease in man.

Thesis, Graduate College, Univ. of Illinois

ZACHARY, J.F. u. E.J. BASGALL (1985):

Erythrocyte membrane alterations associated with the attachment and replication of *Eperythrozoon suis*: a light and electron microscopic study.

Vet. Pathol. 22, 164 - 170

ZACHARY, J.F. u. A. SMITH (1985):

Experimental porcine *Eperythrozoonosis*: T-lymphocyte suppression and misdirected immune responses.

Am. J. Vet. Res. 46, 821 - 830

ZIMMERMANN, R.E. (1978):

Lokale Wechselwirkungen zwischen Gefäßwand und plasmatischem Raum als Auslöser der Hämostase.

Med. Klin. 73, 145 - 152

ZINN, G.M. u. G.W. JESSE (1982):

Effects of *Eperythrozoonosis* on sow productivity.

Proceed. International Pig Veterinary Society Congress, Mexico,

July 26 - 31, 1982, 141

ZINN, G.M., G.W. JESSE u. A.W. DOBSON (1983):

Effect of *Eperythrozoonosis* on sow productivity.

J. Am. Vet. Med. Ass. 182, 369 - 371

T A B E L L E N A N H A N G

Tab. 22: Einzelwerte der untersuchten Parameter des Schweines Nr. 1 vor und nach Infektion mit Eperythrozoon suis

Tag	-5	-3	-1	1	3	5	7	9	11	14	17	20	23
T mo	38,2	38,9	37,9		38,5	38,3	38,2	39,2	38,6	37,9	38,0	38,7	38,6
mi	39,8	39,5	39,6		38,4	39,4	39,1	30,3	38,9	38,2	38,7	38,5	38,9
E	6,89	5,68	6,59		6,57	5,49	6,29	5,88	5,82	5,57	6,19	6,49	6,07
Hb	12,0	10,5	10,8		10,8	9,7	10,3	10,4	10,8	10,3	10,5	10,8	10,2
Hk	38	33	33		35	31	33	32	33	33	34	33	33
L	17600	17800	16900		13300	14600	14500	10700	17000	17600	14800	17200	16000
Ec	243	106	100		244	209	178	56	267	163	297	150	258
Ep	0	0	0		0	0	0	0	0	0	0	0	0
Gb	0,15	0,10	0,17		0,11	0,12	0,11	0,20	0,17	0,12	0,11	0,15	0,23
H	32	32	32		32	27	27	27	27	27	27	32	27
GLDH	1,1	0,5	1,4		0,3	0,2	2,7	1,9	1,5	0,3	1,1	1,5	0,4
GOT	26,0	20,2	17,1		24,0	13,7	18,3	17,5	16,1	15,7	15,3	16,0	20,4
CK	172	499	261		357	168	172	205	197	233	151	118	192
PTT	12,7	12,6	12,8		11,0	14,8	12,4	11,0	11,4	13,9	17,7	13,9	14,3
TPZ	10,5	10,4	10,7		10,3	12,0	9,6	10,2	11,9	11,5	11,4	9,9	11,1
HQt	21,7	23,3	20,9		21,3	24,9	22,7	20,3	21,6	22,7	23,8	17,6	21,7
HQr	100	86	110		110	74	92	120	100	92	82	200	100
TZ	26,4	25,0	21,8		21,8	23,9	27,3	26,0	25,7	23,8	22,2	28,3	27,1
Th	710	810	820		970	750	745	605	685	725	635	715	690
Fb	303	268	240		240	321	254	185	268	254	201	185	201
TEG r	8,0	5,5	6,5		3,5	8,0	5,5	4,0	2,5	6,0	6,0	7,0	5,0
k	3,5	1,5	1,5		2,0	2,5	2,0	1,5	1,0	1,5	2,0	2,5	2,0
ma	64	64	64		65	68	73	72	72	70	64	64	65

Tab. 23: Einzelwerte der untersuchten Parameter des Schweines Nr. 2 vor und nach Infektion mit Eperythrozoon suis

Tag=	-5	-3	-1	I	3	5	7	9	11	14	17	20	23
T mo	38,6	39,3	39,1		37,8	38,9	39,1	39,4	38,2	38,2	39,4	38,7	38,1
mi	39,2	38,6	40,1		39,1	39,2	39,1	39,5	38,5	38,7	37,4	38,0	38,4
E	5,91	6,17	5,35		5,47	5,41	5,56	5,89	5,75	5,81	5,89	5,63	5,64
Hb	9,5	10,8	8,6		9,2	9,0	9,4	10,0	9,3	9,5	9,9	9,2	9,1
Hk	30	28	26		32	32	31	31	30	30	32	28	30
L	17100	29800	25400		21200	21200	21500	19900	22900	25900	22200	20300	23000
Bo	33	28	16		132	172	138	50	69	275	312	212	301
Ep	0	0	0		0	0	0	0	0	0	0	0	0
Gb	0,15	0,14	0,19		0,14	0,12	0,11	0,14	0,18	0,17	0,23	0,21	0,21
H	27	32	32		27	27	32	27	32	32	27	27	27
GLDH	0,5	1,1	4,4		0,7	0,3	1,3	1,1	1,9	0,8	1,1	5,0	0,3
GOT	23,1	15,4	19,7		23,0	21,7	31,4	20,0	16,4	19,6	19,3	27,1	29,5
CK	199	109	253		213	183	207	377	355	118	128	250	361
PTT	11,1	12,7	12,9		10,6	11,3	11,1	11,0	11,6	11,8	12,1	12,3	14,4
TPZ	11,4	10,5	10,9		9,9	10,4	9,3	10,8	10,8	11,0	10,9	10,0	12,1
Hqt	20,0	22,6	20,5		20,4	20,0	19,6	19,3	19,8	19,7	21,1	20,3	19,9
Hqr	130	93	120		120	130	140	140	130	130	110	120	130
TZ	26,5	27,0	23,4		24,6	26,1	26,6	25,6	30,2	28,5	26,1	26,9	33,9
Th	680	710	835		750	785	760	600	555	675	650	630	730
Fb	396	240	284		240	321	321	301	344	366	480	445	283
TEG r	3,5	5,0	5,5		4,5	5,5	5,0	6,0	5,0	4,0	6,0	8,0	5,5
k	1,5	1,5	1,5		1,5	1,5	2,0	3,0	1,5	1,5	1,5	2,0	1,5
ma	68	67	68		63	68	78	73	68	72	72	76	76

Tab. 24: Einzelwerte der untersuchten Parameter des Schweines Nr. 3 vor und nach Infektion mit Eperythrozoon suis

Tage	-5	-3	-1	I	3	5	7	9	11	14	17	20	23
T mo	38,8	38,9	38,9	38,3	38,6	38,0	38,4	38,2	39,1	38,1	39,3	38,0	
mi	39,3	38,9	39,5	39,9	39,1	38,8	38,8	38,8	39,0	38,0	39,1	38,8	
E	6,02	5,69	4,99	5,15	5,80	6,14	5,72	5,65	5,71	5,72	5,57	5,86	
Hb	11,0	10,3	9,2	9,4	10,0	10,0	10,1	10,2	10,4	10,0	10,1	10,3	
Hk	34	32	28	30	31	31	32	33	33	32	32	32	
L	17200	22000	24700	16800	17900	21000	19100	23800	24600	20500	21500	22900	
Es	103	131	78	106	259	283	350	431	122	202	234	249	
Ep	0	0	0	0	0	0	10	0	0	0	0	0	
Gb	0,14	0,11	0,19	0,19	0,12	0,11	0,29	0,33	0,18	0,11	0,18	0,30	
H	27	32	32	27	27	32	27	32	32	27	27	38	
GLDH	0,2	1,2	7,7	0,3	0,7	2,6	0,7	1,1	0,6	0,7	0,3	3,5	
GOT	23,6	13,7	20,6	24,0	12,5	48,8	18,6	13,7	15,9	19,7	32,1	12,2	
CK	203	219	232	342	457	1800	456	204	192	334	1296	274	
PTT	12,7	13,5	13,0	11,8	12,7	13,0	11,4	13,3	12,9	12,4	12,2	12,7	
TPZ	10,6	10,5	9,4	10,2	9,1	9,3	10,5	11,4	11,0	10,7	9,5	10,6	
HQt	20,3	21,5	21,6	20,0	21,5	19,8	19,5	21,8	22,0	22,2	19,4	18,9	
Hqr	120	100	100	130	100	130	140	100	99	97	140	150	
TZ	30,1	32,4	25,7	24,5	31,7	34,5	36,1	25,2	25,5	24,2	25,3	29,8	
Th	795	945	915	715	800	815	570	520	550	480	465	520	
Fb	348	263	303	459	414	445	254	344	365	388	414	268	
TEG r	5,0	6,0	6,0	5,0	6,0	5,0	7,0	6,5	6,0	9,0	7,0	5,5	
k	2,0	2,0	1,5	1,0	1,0	2,5	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	1,5	
PL	67	65	72	75	71	67	67	65	67	74	72	71	

Tab. 25: Einzelwerte der untersuchten Parameter des Schweines Nr. 4 vor und nach Infektion mit Eperythrozoon suis

Tage	-5	-3	-1	I	3	5	7	9	11	14	17	20	23
T mo	38,2	38,6	37,2		37,8	39,7	38,7	39,2	39,2	38,3	40,0	40,3	38,4
mi	38,5	39,7	39,4		39,5	39,5	39,5	38,5	38,0	38,5	40,5	40,2	38,9
E	5,29	5,39	5,27		7,04	5,28	5,37	5,04	4,96	4,84	4,45	4,51	4,21
Hb	9,2	9,3	9,0		11,9	8,8	8,8	8,9	8,0	8,5	7,1	7,4	6,8
Hk	28	29	28		37	28	27	29	27	28	24	24	23
L	15100	16000	14400		19800	14700	19600	20300	26700	29500	23600	23700	20900
Ec	25	5	30		36	159	217	215	849		181		235
Ep	0	0	0		0	0	0	0	0	0	0	0	0
Gb	0,12	0,11	0,10		0,10	0,12	0,14	0,14	0,11	0,17	0,20	0,11	0,19
H	32	32	32		27	27	27	27	27	32	27	38	32
GLDH	0,5	0,7	2,5		0,7	0,1	1,2	0,7	1,5	1,0	1,0	1,6	7,3
GOT	25,1	18,5	20,7		36,0	8,9	28,0	16,1	13,2	13,8	39,9	14,2	14,9
CK	310	316	204		435	320	1023	199	191	207	500	96	444
PTT	13,2	13,8	13,0		12,6	12,4	14,2	13,0	12,3	13,0	13,8	13,0	13,1
TPZ	10,7	10,8	10,7		10,0	12,3	9,3	11,1	11,5	11,4	11,3	11,3	11,9
Hqt	21,0	21,2	20,7		21,1	19,8	21,4	19,4	20,7	22,1	23,4	21,4	21,4
Hqr	110	110	120		110	130	110	140	120	98	85	110	110
TZ	25,2	27,8	24,8		23,3	25,1	32,4	29,0	29,6	27,2	25,1	28,0	27,7
Th	585	590	560		495	420	680	745	560	525	485	460	335
Fb	284	284	284		499	445	388	445	480	510	570	414	219
TEG r	4,5	5,0	4,5		4,5	5,5	5,0	4,5	4,0	3,5	4,0	7,0	6,0
k	2,0	1,5	2,0		1,5	2,0	1,5	1,0	1,5	1,0	1,0	1,5	2,0
ma	72	69	78		72	71	69	74	75	70	73	78	74

Tab. 26: Einzelwerte der untersuchten Parameter des Schweines Nr. 5 vor und nach Infektion mit Eperythrozoon suis

Tage	-5	-3	-1	I	3	5	7	9	11	14	17	20	23
T mo	38,1	38,4	38,4	38,3	38,5	37,9	38,7	38,0	38,7	38,6	38,6	38,2	38,3
mi	38,2	38,8	39,9	39,1	39,5	39,0	38,9	38,4	39,1	38,4	38,4	38,4	38,7
E	6,35	6,18	5,91	6,27	6,29	6,29	6,12	6,07	5,63	5,86	5,83	5,83	5,90
Hb	11,3	10,7	10,4	11,1	10,8	11,1	10,7	10,3	9,6	9,8	9,9	9,9	9,9
Hk	36	35	33	35	34	35	35	33	31	32	31	31	29
L	18600	22200	20600	18300	20500	27300	25000	29700	33300	26300	26200	20200	20200
Ec	47	10	3	17	31	58	59	78	109	58	86	265	
Ep	0	0	0	0	0	10	0	0	0	0	0	0	0
Gb	0,12	0,11	0,11	0,14	0,20	0,16	0,16	0,31	0,15	0,18	0,11	0,14	
H	27	38	32	27	27	27	27	32	32	27	38	38	
GLDH	0,2	0,6	9,9	0,3	0,1	1,2	1,1	0,8	0,5	0,9	2,3	2,6	
GOT	35,0	16,6	18,4	36,0	18,5	21,6	20,6	37,3	17,0	15,3	15,9	24,9	
CK	454	403	279	769	518	497	432	1211	358	417	703	1664	
PTT	13,1	13,1	10,2	13,3	11,7	13,0	11,8	13,5	13,5	13,6	14,7	13,7	
TPZ	12,5	10,4	9,5	9,0	12,3	9,3	11,5	10,8	10,5	10,2	10,8	12,7	
Hqt	21,2	20,8	19,7	21,1	17,8	18,5	20,4	21,8	22,8	23,1	19,1	20,7	
Hqr	110	110	130	110	130	170	120	100	91	88	150	120	
TZ	29,9	31,2	26,0	24,1	26,1	23,6	26,3	35,5	29,7	25,1	34,2	32,0	
Th	670	480	565	540	475	540	480	640	655	465	615	530	
Fb	324	217	244	268	283	344	414	388	325	241	344	301	
TEG r	6,5	2,5	3,0	4,5	4,5	3,5	3,5	4,0	2,5	5,5	5,5	6,5	
k	2,0	1,0	1,0	1,5	1,5	1,0	1,0	1,0	1,0	1,5	1,0	2,0	
RA	62	67	63	67	66	67	69	67	68	63	70	70	

Tab. 27: Einzelwerte der untersuchten Parameter des Schweines Nr. 6 vor und nach Infektion mit Eperythrozoon suis

Tage	-5	-1	I	1	3	5	7	9	11	14	17	20	23
T mo	38,2	38,9		38,9	39,8	39,1	40,2	39,6	38,7	39,1	38,9	38,7	38,7
mi	38,7	39,5		38,7	38,2	39,0	39,5	39,2	39,6	38,6	38,9	39,7	38,9
E	5,77	5,18		4,68	4,72	4,87	4,84	4,62	4,96	4,72	4,63	5,22	5,30
Hb	11,4	9,6		9,2	10,1	9,9	10,2	10,8	11,0	10,9	11,7	11,3	12,6
Hk	31	26		25	32	29	29	30	30	31	29	32	35
L	15600	10800		11900	17000	10800	11900	11700	12600	15100	13500	15700	12700
Ec	3	147		88	119	72	58	169					
Ep	0'	0		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Gb	0,15	0,23		0,18	0,15	0,17	0,27	0,11	0,15	0,12	0,28	0,34	0,14
H	32	27		27	32	27	27	27	27	27	32	32	27
GLDH	1,3	2,1		2,4	0,9	2,3	1,9	1,9	1,3	2,1	3,4	1,7	2,9
GOT	26,6	15,7		15,6	16,3	22,2	32,8	16,8	17,6	23,1	14,3	16,6	17,8
CK	806	157		174	192	131	204	178	127	186	137	105	142
PTT	11,8	12,8		11,1	14,5	20,5	16,0	13,8	11,4	11,0	10,6	15,4	13,5
TPZ	11,5	11,8		12,6	12,3	12,0	11,7	11,7	11,6	11,6	11,1	10,5	11,5
Hqt	19,5	26,2		20,9	20,9	19,2	19,5	20,1	23,5	20,6	17,6	22,0	18,7
Hqr	140	66			110	150	140	130	84	120	200	99	160
TZ	22,4	32,6		33,5	27,9	32,0	28,9	32,3	30,3	33,5	30,6	27,0	34,3
Th	865	520		470	420	415	395	435	400	465	510	475	665
Fb	235	307		378	409	261	261	437	378	216	351	351	289
TEG r	3,5	6,0		4,0	7,5	6,0	7,0	5,0		6,0	3,5	8,5	8,0
k	0,5	1,5		3,0	1,5	1,5	1,5	1,0		1,5	1,0	2,5	2,0
ma	77	76		52	74	69	70	76		70	72	66	71

Tab. 28: Einzelwerte der untersuchten Parameter des Schweines Nr. 7 vor und nach Infektion mit Eperythrozoon suis

Tage	-5	-1	I	1	3	5	7	9	11	14	17	20	23
T mo	39,7	38,4		38,4	39,3	38,7	39,7	38,6	38,7	38,4	39,5	40,1	39,3
mi	39,3	39,4		39,4	39,2	38,9	39,8	39,1	39,7	39,3	39,8	40,3	39,0
E	6,50	6,22		5,90	5,88	5,24	5,33	4,99	5,17	5,36	5,05	5,21	5,13
Hb	12,6	11,6		11,0	11,6	10,5	10,8	10,9	11,6	11,4	10,9	11,0	11,5
Hk	34	32		30	31	30	30	30	29	33	30	32	31
L	14000	9200		7800	13400	12300	22000	18100	17400	18200	16100	21500	22300
Ec	9	75		78	72	25	19	6					
Ep	0	0		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Gb	0,28	0,15		0,31	0,15	0,14	0,28	0,34	0,25	0,17	0,11	0,34	0,19
H	43	27		32	43	30	27	32	32	32	32	32	32
GLDH	2,1	1,4		0,9	0,8	0,7	2,1	0,6	2,7	2,0	2,8	3,3	2,8
GOT	24,3	22,9		19,0	22,4	25,7	20,8	17,4	16,2	15,1	20,3	14,1	18,7
CK	1787	354		468	222	299	483	304	190	156	270	83	323
PTT	12,6	13,2		14,3	16,0	20,3	19,4	15,8	14,2	17,4	18,7	14,1	15,3
TPZ	10,9	13,1		12,4	12,5	12,4	12,2	13,1	10,3	13,3	11,5	12,8	11,6
Hqt	19,0	19,8		21,0	18,7	20,1	18,6	20,4	20,5	22,6	20,0	20,5	19,0
Hqr	150	130		160	160	130	160	120	120	93	130	120	150
TZ	25,6	32,0		33,5	31,6	36,5	35,7	42,7	40,8	42,6	34,2	30,7	36,6
Th	550	535		375	390	495	405	520	575	510	410	635	575
Fb	351	328		289	378	309	507	507	604	507	351	470	410
TEG r	4,0	4,5		7,0	7,5	7,0	7,0	8,0	5,5	4,5	3,0	7,5	7,5
k	2,0	1,5		2,0	2,0	2,5	2,5	2,0	1,5	1,5	1,5	1,0	2,5
ma	78	74		78	72	70	72	73	72	70	70	70	75

Tab. 29: Einzelwerte der untersuchten Parameter des Schweines Nr. 1 nach Infektion mit Eperythrozoon suis und Splenektomie

Tage	-3	-2	-1	0	1	2	3	6	12	-2	-1	0	1	2	7
T mo	38,7	38,4	38,3	39,3	38,3	39,4	40,9	38,3	38,1	38,2	38,8	40,9	40,6	39,6	38,1
mi	38,7	39,1	38,7	40,5	40,2	40,7	40,0	38,7	38,7	38,5	39,1	40,8	40,7	40,9	39,0
E	6,03	5,87	5,86	5,46	4,62	3,68	3,03	2,55	4,03	4,77	4,88	4,03	3,59	2,48	1,53
Hb	10,4	9,7	10,0	10,2	8,6	7,2	5,7	4,8	8,1	9,0	9,4	8,0	7,9	6,5	4,3
Hk	32	30	32	32	27	24	16	16	25	30	31	27	24	22	14
L	18800	16900	12900	16900	26900	21500	24300	20600	14400	12500	14200	14400	16100	15800	21200
Ec	666	416	397	450	509	500	443	885	656	230	144	198	147	72	212
Ep	0	100	300	700	1000	700	800	50	0	100	200	900	900	800	50
Gb	0,15	0,16	0,11	0,25	0,85	0,18	1,26	0,17	0,17	0,23	0,18	0,12	0,24	0,45	0,17
H	27	32	27	38	54	64	54	38	27	32	32	43	38	48	32
GLDH	3,0	1,0	1,5	1,7	2,9	3,6	0,8	1,8	3,3	2,6	2,2	2,2	1,7	1,7	1,3
GOT	18,5	17,3	13,7	19,1	31,9	28,4	22,4	14,5	16,6	19,9	15,4	15,8	17,7	12,2	9,3
CK	492	382	170	143	298	199	75	169	628	448	541	223	257	374	379
PTT	13,4	13,5	14,8	28,6	31,3	33,4	27,0	13,0	13,1	13,7	14,0	40,2	42,6	44,0	14,4
TPZ	12,9	10,7	12,0	22,1	26,5	32,0	21,3	10,5	11,9	9,7	13,2	28,6	33,5	34,9	12,3
Hqt	20,1	20,8	21,4	21,1	27,0	25,1	25,8	19,2	20,4	21,7	20,1	21,2	23,6	24,7	20,1
Hqr	130	110	110	110	62	73	69	150	120	100	130	110	83	75	130
TZ	19,6	23,6	26,3	22,9	21,9	24,8	22,8	26,9	25,0	22,2	27,7	20,3	18,6	19,1	26,6
Th	630	880	785	655	460	290	530	1100	620	670	785	465	435	350	1100
Fb	573	456	427	233	358	358	456	414	268	241	268	254	364	414	301
TEG r	8,0	8,0	7,5	8,0	15,0	13,0	9,0	5,5	7,0	6,0	6,5	13,0	15,0	11,0	5,5
k	2,5	1,5	1,5	2,0	5,0	4,0	2,0	1,0	1,5	1,0	2,0	3,5	5,0	6,0	1,5
ma	77	78	77	70	76	79	80	84	72	75	69	63	67	78	80

Tab. 30: Einzelwerte der untersuchten Parameter des Schweines Nr. 2 nach Infektion mit Eperythrozoon suis und Splenektomie

Tage	-1	0	1	2	3	6	8	12	-2	-1	0	1	2	7	14
I mo	39,5	39,5	41,2	38,9	38,6	38,3	38,4	36,8	37,5	38,6	38,3	38,9	38,0	38,3	37,8
mi	38,6	40,9	40,2	40,9	38,2	40,1	38,9	37,5	38,1	38,2	40,7	39,1	38,4	41,2	39,5
E	5,55	5,19	4,29	3,07	1,93	2,09	2,45	3,37	3,01	3,34	3,21	2,53	2,80	2,59	2,70
Hb	9,4	8,5	7,8	5,6	3,3	4,1	5,1	6,7	6,5	7,1	6,5	5,4	5,5	5,6	7,4
Hk	30	28	27	19	11	14	18	23	23	23	21	19	19	19	26
L	24200	30900	32000	27500	29900	31700	22900	22100	19000	15400	20900	29800	20600	20200	20200
EO	736	531	518	670	980	1381	868	520	315	125	83	52	151	16	340
EP	200	1000	800	1000	600	100	50	0	200	200	600	100	50	50	0
Gb	0,15	0,17	0,22	0,75	1,23	0,11	0,18	0,16	0,42	0,20	0,30	0,25	0,21	0,70	0,27
H	27	32	48	48	59	48	32	38	32	32	43	38	38	32	27
GLDH	6,2	4,0	9,1	4,5	2,5	0,6	1,3	0,4	1,7	2,5	0,6	3,0	3,0	2,7	2,0
GOT	34,6	36,3	36,1	44,9	46,0	16,6	18,8	16,8	28,1	17,4	16,8	23,6	19,4	19,6	24,6
CK	873	355	132	72	80	209	199	892	480	271	235	779	432	313	524
PTT	11,6	65,4	35,0	30,9	23,5	12,7	11,5	12,8	13,4	12,4	14,4	14,2	11,7	15,1	12,6
TPZ	11,3	25,8	19,4	35,7	22,7	11,0	11,4	9,0	12,5	9,6	11,1	11,4	10,7	11,2	12,3
Hqt	20,4	20,8	20,5	23,8	27,4	18,6	19,2	18,2	22,1	20,2	20,9	21,3	22,3	19,7	20,4
Hqr	120	110	120	82	61	160	150	180	98	120	110	110	96	130	120
TZ	33,4	30,9	24,9	20,2	23,5	24,9	22,3	22,1	24,1	30,4	28,7	21,4	23,1	28,5	21,2
Th	725	375	370	390	450	1110	820	935	830	805	650	600	695	535	660
Fb	358	185	489	489	521	445	480	364	388	445	344	364	283	480	364
TEG r	7,0	17,0	12,0	22,0	11,0	6,0	6,0	7,0	6,5	6,0	6,0	6,5	5,5	6,0	4,5
k	1,5	4,0	4,0	13,0	4,0	1,5	1,0	1,5	1,5	2,0	2,0	2,0	1,0	1,0	1,0
ma	73	65	70	62	86	80	92	80	83	77	75	80	80	81	76

Tab. 31: Einzelwerte der untersuchten Parameter des Schweines Nr. 3 nach Infektion mit Eperythrozoon suis und Splenektomie

Tage	-2	-1	0	1	2	3	4	5	7	8
T m	38,3	38,3	38,9	40,5	38,5	40,2	40,1	40,1	40,1	40,3
mi	39,0	39,5	40,7	41,9	40,2	40,5	40,5	41,0	38,1	41,2
E	5,49	5,14	4,29	3,02	2,55	2,60	2,72	2,67	2,57	2,20
Hb	9,8	9,1	8,1	6,1	4,6	4,6	5,0	4,8	4,7	4,0
Hk	31	30	28	21	14	15	16	14	17	15
L	30200	27300	27500	25200	25900	26900	29700	34300	24200	24600
EO	398	459			140	366	587	594	145	180
Ep	100	700	800	1000	400	300	200	100	50	200
Gb	0,14	0,11	0,56	0,71	0,82	0,18	0,17	0,14	0,16	0,17
H	27	27	59	48	48	43	27	32	38	38
GLDH	3,6	0,8	2,0	1,8	1,1	0,9	0,3	0,7	1,3	1,4
GOT	30,0	16,8	22,1	31,0	63,2	35,8	19,1	12,6	13,5	12,5
CK	735	275	510	544	717	211	198	152	189	161
PTT	12,0	12,8	36,0	44,5	17,9	15,2	15,4	15,3	15,0	15,1
TPZ	9,2	9,9	32,5	32,3	13,4	11,3	12,2	11,8	10,3	9,8
HQt	17,6	19,4	22,8	24,1	21,1	20,4	20,2	19,0	19,4	17,6
HQr	200	140	91	79	110	120	120	150	140	200
TZ	26,1	23,0	20,2	22,5	24,5	32,2	27,8	25,9	29,4	22,8
Th	625	685	435	510	635	775	940	925	855	765
Fb	427	427	427	379	573	573	626	630	570	630
TEG r	5,0	5,5	13,0	10,5	4,5	2,5	3,5	3,5	3,0	6,5
k	1,6	1,5	5,0	3,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	1,5
ma	76	74	62	71	83	80	83	84	86	85

Tab. 32: Einzelwerte der untersuchten Parameter des Schweines Nr. 4 nach Infektion mit Eperythrozoon suis und Splenektomie

Tag	-2	-1	0	1	2	3	4	5
T mo	38,6	38,6	40,2	39,7	40,5	39,9	38,5	38,3
mi	39,1	39,6	40,1	39,9	40,3	40,5	35,6	37,4
E	3,42	3,47	2,87	2,56	3,09	3,20	3,37	2,89
Hb	6,2	6,3	5,8	5,1	5,8	6,1	6,4	5,3
Hk	21	23	21	18	19	21	22	18
L	17400	18300	15400	19700	14300	11600	13500	14800
Ec	106	444	20	40	36	52	25	66
Ep	100	200	300	1000	500	100	100	0
Gb	0,10	0,11	0,10	0,35	0,97	0,16	0,15	0,24
H	38	38	38	64	59	70	102	161
GLDH	8,0	14,6	14,3	17,7	22,3	13,0	17,7	45,1
GOT	22,1	12,8	15,9	57,7	98,5	84,5	161,2	319,1
CK	532	260	114	229	468	244	494	5027
PTT	13,5	13,9	23,4	33,6	21,7	18,6	15,9	16,4
TPZ	11,2	11,0	16,4	25,1	14,3	13,6	11,7	11,7
Hqt	20,8	19,5	20,7	26,9	25,0	28,8	27,2	26,4
Hqr	110	140	120	63	73	55	62	65
TZ	27,2	21,6	21,6	21,4	28,4	31,8	24,0	28,1
Th	335	350	520	700	505	350	155	130
Fb	192	168	233	109	244	233	125	60
TEG r	6,0	3,0	16,0	7,0	4,5	4,0	2,5	6,0
k	2,0	1,0	5,0	1,5	1,0	1,5	1,5	2,5
ma	63	68	63	74	71	65	53	56

Tab. 33: Einzelwerte der untersuchten Parameter des Schweines Nr. 5 nach Infektion mit Eperythrozoon suis und Splenektomie

Tage	1	0	1	2	3	6	8	12	-2	-1	0	1	2	7
T mo	38,8	38,7	38,7	40,3	39,2	39,4	39,2	40,3	37,6	38,2	40,2	40,8	39,9	40,3
ni	39,1	40,5	40,2	41,9	38,9	40,7	41,0	40,5	38,2	40,2	41,2	40,9	40,2	39,3
E	5,75	4,70	3,68	2,85	2,85	2,13	2,15	2,75	3,55	3,57	2,39	2,20	2,08	1,90
Hb	9,2	8,3	7,1	5,2	3,7	4,2	4,2	5,8	6,8	6,5	4,7	4,7	4,4	4,0
Hk	29	28	23	18	12	15	16	20	24	24	18	16	14	14
L	28600	23400	33100	26900	28500	30800	22100	26700	25500	19200	15500	11100	15800	30900
EO	53	422	116	370	560	255	859				25	33	30	7
Ep	200	1000	1000	1000	500	200	25	0	100	400	600	0	0	0
Gb	0,12	0,17	0,55	0,27	0,85	0,11	0,10	0,11	0,10	0,27	0,37	0,33	0,15	0,28
H	27	38	64	54	64	27	32	48	38	38	48	54	64	75
GLDH	1,0	2,2	4,0	2,5	2,2	0,3	2,2		1,0	0,8	2,8	2,5	3,4	1,2
GOT	20,4	21,6	24,4	23,6	43,0	9,4	17,8		10,1	10,4	114,5	62,4	25,4	14,5
CK	1260	810	642	240	496	80	250		247	277	4521	1081	253	140
FTT	13,8	50,1	47,1	44,5	19,7	15,1	16,4		13,5	16,0	21,0	17,7	12,3	12,8
TPZ	10,1	32,0	27,6	29,7	12,2	11,1	12,2		11,2	11,0	13,7	11,6	10,6	10,8
HQt	19,4	19,9	22,7	24,2	24,8	20,4	21,3		20,3	21,5	26,8	24,5	19,6	21,6
HQr	140	130	92	79	75	120	110		120	100	63	77	140	95
TZ	30,1	24,1	24,1	25,7	26,6	27,8	30,6		25,7	26,2	26,3	21,5	27,8	22,4
Th	480	535	425	490	555	800	585		410	380	270	265	315	105
Fb	336	210	379	299	427	364	364		179	161	283	283	151	185
TEG r	4,0	37,0	10,0	5,5	4,5	4,5	3,5		4,0	6,0	3,0	3,0	1,5	3,0
k	1,0	13,0	4,0	1,0	0,5	1,0	1,0		1,0	1,5	0,5	0,5	0,5	0,5
ma	74	63	76	81	80	77	76		70	67	71	73	60	68

Tab. 24. Einzelwerte der untersuchten Parameter des Schweines Nr. 6 nach Infektion mit Eperythrozoon suis und Splenektomie

Tage	-3	-2	-1	0	1
T MO	38,4	39,0	38,9	40,6	40,9
MI	37,0	38,1	38,8	41,6	41,3
E	5,03	4,74	4,77	4,49	3,46
Hb	11,8	11,2	10,4	10,2	8,6
Hk	32	29	30	30	25
L	13100	18500	14700	17200	14600
EO	138	388	450	50	181
Ep	0	0	200	700	1000
Gb	0,10	0,11	0,21	0,25	0,21
H	27	27	27	27	48
GLDH	2,6		1,2	1,7	3,1
GOT	18,5		15,8	15,5	32,4
CK	252		343	222	321
PTT	14,3		12,6	37,4	40,0
TPZ	7,7		11,9	26,2	17,9
HQt	21,0		22,0	25,0	25,5
HQr	110		99	73	70
TZ	24,1		20,2	22,3	19,4
Th	625		605	375	470
Fb	289		499	521	462
TEG r	5,5		3,0	31,0	10,0
k	2,0		1,0	7,5	3,5
ML	64		78	77	74

Tab. 25: Einzelwerte der untersuchten Parameter des Schweines Nr. 7 nach Infektion mit Eperythrozoon suis und Splenektomie

Tag	-3	-2	-1	0	1	2	3	-1	0	1	4	7
T mo	39,1	39,5	39,1	40,6	40,6	39,2	40,0	39,0	38,8	40,0	39,4	38,7
mi	40,4	39,8	39,8	41,5	40,8	39,3	41,8	39,0	40,8	40,3	39,7	39,6
E	5,07	4,38	4,29	4,05	2,82	2,36	2,35	1,68	1,54	1,12	1,42	3,60
Hb	12,3	10,6	9,6	9,5	6,9	5,8	5,5	5,0	5,1	4,8	6,4	9,0
Hk	33	28	30	29	20	15	19	12	14	10	19	26
L	16600	18100	21600	17500	24800	12600	14200	12600	28100	35100	24700	13300
Ec	113		38	82	115	191						
Ep	0	10	200	900	1000	600	100	800	900	700	10	50
Gb	0,11	0,13	0,18	0,37	0,45	0,66	0,27	0,29	0,23	0,85	0,16	0,12
H	32	32	27	27	48	43	27	38	38	48	32	27
GLDH	2,8		1,8	2,2	4,6	2,0			0,2	4,0	1,4	
GOT	18,4		22,7	17,5	36,5	45,9		38,9	19,7	14,6		
CK	373		508	696	798	288		79	57	76		
PTT	15,1		12,7	42,5	28,9	20,4	32,2	12,3	28,8	16,2	10,9	11,7
TPZ	10,9		11,6	39,2	16,2	12,6	27,2	12,4	20,9	12,9	9,0	11,0
Hqt	20,5		21,0	22,0	24,7	23,0	20,3	22,8	18,5	20,2	18,8	22,0
Hqr	120		110	99	75	89	120	91	170	120	150	99
TZ	39,6		30,0	32,3	26,4	36,2	30,0	26,2	24,9	23,8	26,7	25,1
Th	370		605	560	495	480	425	595	490	310	345	850
Fb	402		274	402	658	595	614	246	259	338	430	462
TEG r	4,5		25	8,5	7,0	4,5	5,5	4,5	6,0	4,0	4,0	3,0
k	1,5		1,0	3,0	2,0	1,5	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	0,5
ma	75		80	68	80	82	80	77	73	77	67	79

Tab. 36: Einzelwerte der untersuchten Parameter des Schweines Nr. 8 nach Infektion mit Eperythrozoon suis und Splenektomie

Tag	-3	-2	-1	0	1	2	3	-1	0	1	7
T mo	38,3	38,4	38,4	41,1	40,9	40,3	39,3	39,0	39,3	40,2	38,6
mi	39,8	38,5	40,1	41,2	41,5	40,3	40,5	39,3	40,9	40,1	38,5
E	5,77	5,31	5,42	4,32	3,86	3,61	2,88	2,30	2,12	1,48	1,44
Hb	13,1	12,4	11,4	9,4	8,7	8,1	6,7	5,6	5,6	5,3	5,9
Hk	36	33	33	28	25	22	18	14	16	14	18
L	13700	15600	12500	19900	14000	10700	8200	10100	14400	17500	21700
Er	150		156	88	91	187	175	134		250	246
Ep	0	50	500	400	1000	1000	200	300	900	700	400
Gb	0,11	0,23	0,10	0,60	0,24	0,57	0,18	0,14	0,10	0,18	0,27
H	32	27	32	38	48	48	48	38	27	48	32
GLDH	1,8	0,6	0,5	0,9	1,9	1,2	1,3		1,1	0,4	1,6
GOT	15,9	18,9	14,8	28,5	28,1	98,7	21,2	36,3	17,6	26,8	
CX	133	502	284	752	384	900	1266	84	47	139	
FTT	14,3		15,3	21,7	20,7	17,8	17,0	13,3	15,1	13,5	11,7
TPZ	8,1		12,0	14,0	7,9	8,9	12,4	10,9	9,9	9,3	10,7
Hqt	25,0		21,0	22,5	25,3	29,9	24,6	22,6	19,8	22,4	21,7
Hqr	0,73		110	94	71	52	76	93	130	95	100
TZ	40,1		18,6	24,2	27,6	27,6	25,4	22,6	23,4	25,3	25,0
Th	405		615	580	490	410	335	525	575	645	560
Fb	197		378	351	462	499	518	338	338	430	374
TEG r	10		9	28	24	13	10	7	11	6	3
k	4,0		3,5	10,0	9,0	6,0	3,5	2,0	2,5	1,5	1,0
ma	63		68	80	80	78	80	75	77	80	74

Tab. 37: Einzelwerte der untersuchten Parameter des Schweines Nr. 9 nach Infektion mit Eperythrozoon suis und Splenektomie

Tage	-3	-2	-1	0	1	2	3	-2	-1	0	1	7	11	15	22
T mo	38,3	38,9	38,7	41,1	41,6	39,1	41,5	39,5	39,2	41,3	38,6	38,9	38,6	38,9	39,0
mi	40,0	38,7	39,6	40,7	41,8	40,2	41,6	39,8	39,6	41,8	38,7	39,0	40,1	39,5	38,8
E	5,38	4,97	4,85	4,35	3,65	3,22	1,81	2,68	2,87	2,33	1,95	2,14	2,86	3,05	3,43
Hb	12,4	11,4	10,5	10,5	8,8	7,6	6,6	6,4	7,2	6,7	6,0	6,4	8,4	7,3	9,4
Hk	33	31	30	29	25	20	15	17	19	19	15	14	23	22	25
L	16600	19300	18000	34800	18900	12300	23000	13800	16200	26400	17600	15500	18900	14400	14400
Ec	56	506	113	219	216	22	22	600	813		506	600	300	172	
Ep	0	50	100	400	800	800	50	500	500	700	200	200	100	100	0
Gb	0,11	0,12	0,11	0,23	0,23	0,20	0,54	0,31	0,16	0,23	0,23	0,23	0,21	0,15	0,24
H	32	32	27	32	38	48	48	54	38	29	48	48	32	27	32
GLDH	0,3	0,3	1,5	0,6	0,8	3,4				0,4	1,3	0,7	2,1	1,9	
GOT	24,3	21,4	16,1	15,7	17,0	26,1				46,0	27,0	13,7	9,5	15,1	
CK	436	452	243	108	133	92				143	449	250	576	386	
PTT	14,7	12,9	18,4	19,4	14,7	16,6		14,6	11,8	15,6	9,5	13,4	11,9	12,5	14,4
TPZ	11,6	11,9	12,4	7,2	9,4	11,4		9,9	10,6	9,7	7,7	11,8	11,5	8,9	10,5
Hqt	18,6	20,0	20,5	21,8	21,0	22,9		27,1	19,8	19,4	18,8	17,1	19,8	19,1	18,6
Hqr	160	130	120	100	110	90		62	130	140	160	200	130	150	150
TZ	25,3	21,9	22,6	22,1	24,7	21,7		22,9	23,0	19,8	22,2	25,8	25,0	23,6	24,7
Th	465	600	555	490	440	225			720	510	350	760	1150	1090	
Fb	274	402	499	499	499	448		430	462	499	378	289	274	289	214
TEG r	5,5	4,0	9,0	6,5	6,0	6,5		3,5	5,0	3,5	1,5	3,5	4,0	5,5	7,5
k	1,5	1,0	3,0	1,5	2,0	1,5		1,0	1,0	0,5	1,5	0,5	1,0	1,0	2,5
ma	70	76	77	75	75	76		82	80	78	82	78	80	80	74

Tab. 38: Einzelwerte der untersuchten Parameter des Schweines Nr. 10 vor und nach Splenektomie

Tag	-7	-5	-3	-1	S	2	5	8	11	14	17	20
T mo	38,8	39,0	38,8	38,3		38,1	38,1	38,2	38,5	38,2	39,0	38,0
mi	39,0	38,9	39,0	38,8		38,4	39,3	38,5	39,2	38,6	38,9	39,0
E	5,57	5,39	5,58	5,28		5,24	5,70	5,92	5,76	5,67	5,75	6,39
Hb	11,4	10,7	11,8	11,3		10,2	10,4	10,0	9,8	9,9	10,0	10,7
Hk	37	34	37	35		32	33	32	31	33	32	33
L	12600	18600	20400	19200		18200	22000	21500	21000	20100	20300	19100
Es	20	25	262	66		279	250	97	250	537	556	428
Ep	0	0	0	0		0	0	0	0	0	0	0
Gb	0,12	0,19	0,10	0,11		0,10	0,16	0,10	0,16	0,11	0,15	0,15
H	27	27	27	27		27	27	27	32	27	27	32
GLDH	3,2	1,0	1,3	0,6		1,7	0,5	0,4	8,2	1,2	0,9	1,3
GOT	27,8	16,3	13,5	16,7		14,1	17,7	22,2	15,4	15,3	18,7	21,0
CK	126	71	115	112		256	110	285	122	92	112	105
PTT	13,6	13,4	12,1	12,7		16,3	13,6	14,4	16,0	12,9	12,8	13,2
TPZ	10,2	9,6	9,3	10,8		10,0	8,9	11,2	9,0	9,5	10,1	9,2
HQt	21,4	19,0	17,6	19,0		20,9	17,9	18,7	19,2	19,7	19,8	19,9
HQr	110	150	130	150		110	190	160	180	130	130	130
TZ	24,3	27,7	19,8	22,3		22,8	22,4	22,6	25,8	25,5	29,7	23,5
Th	1020	610	565	550		950	1075	830	1035	760	635	570
Fb	291	275	352	291		378	261	378	248	261	226	284
TEG r	4,0	5,0	5,5	4,5		6,0	4,5	6,0	6,0	5,0	7,5	6,0
k	1,0	2,0	2,5	2,0		2,0	1,5	1,0	2,0	1,5	2,5	2,5
ma	69	67	59	69		76	74	76	66	65	70	64

Tab. 39: Einzelwerte der untersuchten Parameter des Schweines Nr. 11 vor und nach Splenektomie

Tage	-7	-5	-3	-1	S	2	5	8	11	14	17	20
T mo	39,1	38,9	39,4	38,8	38,3	38,7	38,5	38,8	38,4	39,0	38,4	38,4
mi	39,2	39,1	39,5	39,3	38,5	39,1	39,5	39,0	39,0	39,7	39,1	39,1
E	4,89	4,85	4,99	5,21	4,89	4,86	5,96	6,18	6,08	6,10	5,83	5,83
Hb	9,7	9,6	9,6	10,3	9,3	9,2	10,6	10,1	9,9	10,1	10,1	10,1
Hk	32	35	30	32	30	30	33	31	32	32	32	32
L	11000	19800	30600	22300	25700	21300	22100	22200	19500	24700	20500	20500
Ec	9	13	81	17	37	103	203	41	105	331	277	277
Ep	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Gb	0,16	0,18	0,12	0,15	0,11	0,10	0,12	0,12	0,16	0,10	0,10	0,10
H	32	27	27	27	27	27	27	38	27	38	32	32
GLDH	1,9	1,0	1,6	2,3	0,9	0,4	0,5	0,4	1,0	0,9	0,1	0,1
GOT	13,3	16,3	14,5	11,5	14,2	16,3	18,5	19,3	9,2	13,1	11,5	11,5
CK	234	406	738	304	830	1018	1105	1239	521	872	700	700
PTT	12,0	12,7	13,2	12,2	14,1	14,2	10,9	13,5	13,4	12,4	13,6	13,6
TPZ	10,1	9,4	10,3	9,9	9,7	10,5	9,5	9,2	10,3	9,1	5,4	5,4
Hqt	19,3	18,4	19,2	19,6	19,6	18,9	17,6	18,6	17,9	18,9	19,6	19,6
Hqr	140	170	150	140	140	150	200	200	190	150	120	120
TZ	23,0	23,0	20,8	21,3	20,8	21,7	20,5	22,7	21,9	22,4	22,2	22,2
Th	905	755	1000	875	960	895	1140	1080	850	995	1025	1025
Fb	261	248	378	275	470	261	378	309	237	284	348	348
TEG r	4,5	5,0	6,0	4,5	5,0	4,0	3,5	6,5	6,0	6,5	5,0	5,0
k	2,0	2,0	1,5	1,5	1,5	1,5	0,5	2,0	1,5	1,5	1,5	1,5
ma	66	64	60	74	73	71	77	73	71	60	68	68

Tab. 40: Einzelwerte der untersuchten Parameter des Schweines Nr. 12 vor und nach Splenektomie

Tag	-7	-5	-3	-1	S	2	5	8	11	14	17	20
T mo	38,4	39,1	38,9	38,6		37,8	38,1	39,5	37,9	38,3	38,8	38,3
mi	38,5	39,4	39,8	38,9		38,1	38,5	39,4	38,4	38,8	39,2	38,9
E	5,62	5,49	5,83	5,94		5,90	5,60	6,13	6,41	6,63	5,89	6,45
Hb	9,5	9,8	10,1	9,8		10,1	9,8	10,2	10,4	10,3	9,6	10,7
Hk	32	32	33	32		33	32	33	34	35	32	35
L	15500	12600	19300	18300		20800	15300	16100	15700	17100	16700	19600
Ro	16	28	2	34		10	65	59	63	103	17	73
Ep	0	0	0	0		0	0	0	0	0	0	0
Gb	0,14	0,22	0,11	0,15		0,16	0,10	0,11	0,10	0,14	0,18	0,14
H	32	27	43	27		27	27	27	32	27	27	27
GLDH	1,4	0,8	2,9	1,3		0,3	1,4	1,9	2,6	0,2	0,6	0,7
GOT	9,9	12,0	14,5	10,1		9,1	10,5	10,2	11,3	9,2	9,3	11,7
CK	701	125	738	308		333	154	201	282	114	602	286
PTT	12,7	13,6	12,5	12,7		12,2	13,6	13,7	13,9	13,2	13,2	12,9
TPZ	10,6	10,0	10,5	11,4		9,7	10,5	10,1	9,9	10,4	9,8	5,0
Hqt	19,7	17,7	18,7	19,6		19,2	20,0	19m6	19,0	19,0	19,4	19,1
Hqr	130	190	160	140		150	130	140	180	150	140	130
IZ	23,0	23,8	21,3	21,9		21,4	21,4	23,5	24,5	22,4	22,3	21,8
Th	985	765	645	655		960	945	1080	1290	900	855	980
Fb	216	199	329	237		470	275	255	261	226	207	253
TEG r	5,0	5,0	5,0	5,5		5,5	5,0	4,5	5,5	7,0	7,0	6,0
k	1,5	2,5	2,0	2,0		3,0	1,0	1,5	2,0	2,5	2,0	2,0
ma	62	55	60	62		72	74	73	63	63	60	68

Tab. 41: Einzelwerte der untersuchten Parameter des Schweines Nr. 13 vor und nach Splenektomie

Tege	-7	-5	-3	-1	S	2	5	8	11	14	17	20
T mo	39,2	39,4	39,0	38,8		37,8	38,2	38,6	38,2	38,2	38,5	38,3
mi	39,0	39,3	39,6	38,9		38,0	40,5	39,4	38,6	38,7	39,4	39,4
E	5,88	5,40	5,53	5,79		6,37	6,12	6,61	7,02	7,21	6,43	6,49
Hb	11,2	10,7	10,5	11,0		11,4	11,4	11,1	11,8	11,3	10,8	10,9
Hk	35	34	33	35		35	34	35	34	36	34	35
L	12400	14800	16400	15400		19400	19200	19400	24800	19400	17500	15700
Ec	7	13	23	19		66	16	38	175	50	85	63
Ep	0	0	0	0		0	0	0	0	0	0	0
Gb	0,14	0,20	0,14	0,20		0,10	0,11	0,12	0,14	0,10	0,15	0,10
H	27	27	32	27		27	27	27	32	27	38	27
GLDH	1,0	0,4	0,8	1,3		0,6	0,2	1,5	3,4	1,7	0,6	2,0
GOT	11,8	12,4	9,8	10,1		13,6	15,6	16,4	14,7	14,6	8,3	10,9
CK	333	260	290	211		406	304	477	529	440	140	232
PTT	13,6	14,2	12,7	13,4		12,8	14,2	13,4	14,2	15,4	13,6	14,7
TPZ	9,5	10,2	9,9	10,2		9,3	8,9	10,4	10,1	9,4	9,5	8,8
Hqt	19,6	20,0	21,0	20,6		19,8	20,0	19,3	19,6	19,6	20,6	21,4
Hqr	140	130	110	120		130	130	140	160	140	120	95
TZ	22,7	22,1	19,8	20,8		20,3	21,8	22,6	24,3	23,3	24,4	21,2
Th	840	675	800	780		1075	870	1070	1060	870	915	800
Fb	199	166	226	178		261	178	226	309	199	217	253
TEG r	3,5	4,5	4,0	6,0		5,0	4,0	4,5	4,0	3,5	3,5	6,0
k	1,5	2,0	1,5	2,0		2,5	1,0	1,5	1,5	1,5	1,5	2,0
ma	68	60	64	60		66	70	70	67	72	66	65

Tab. 42: Einzelwerte der untersuchten Parameter des Schweines Nr. 14 vor und nach Splenektomie

Tage	-7	-5	-3	-1	S	2	5	8	11	14	17	20
T mo	38,8	39,0	38,3	38,4		38,6	38,0	38,5	38,1	38,5	38,2	38,6
mi	39,3	39,2	39,2	39,0		38,8	39,2	38,7	38,7	39,4	38,8	39,3
E	5,04	5,05	5,70	5,80		5,45	5,44	5,87	6,63	5,97	5,77	6,17
Hb	10,0	9,5	10,6	10,1		9,4	9,5	9,9	10,6	9,7	9,8	10,6
Hk	33	31	34	33		31	32	34	36	33	33	34
L	13300	11100	17800	15600		15800	19800	19900	22100	18300	17300	17500
Es	14	5	6	31		47	42	19	89	8	34	45
Ep	0	0	0	0		0	0	0	0	0	0	0
Gb	0,15	0,11	0,10	0,13		0,11	0,12	0,11	0,12	0,12	0,15	0,12
H	27	32	32	30		27	27	32	32	27	32	43
GLDH	1,6	1,9	3,0	1,4		0,9	0,1	2,4	1,1	0,2	2,5	2,5
GOT	14,4	3,0	11,0	9,5		15,2	11,2	10,9	9,3	19,3	12,5	12,5
CK	231	212	272	299		293	193	121	203	907	225	133
PTT	13,6	15,6	12,5	14,2		14,8	14,2	13,4	14,5	13,3	14,5	13,8
TPZ	9,5	9,7	9,4	10,3		9,0	9,4	7,6	7,4	9,2	10,1	7,2
Hqt	19,7	20,2	17,6	20,8		20,2	19,8	18,0	18,6	19,6	21,4	21,3
HQr	130	120	200	110		120	130	180	200	140	110	110
IZ	23,6	23,8	20,9	23,3		24,1	20,0	28,7	26,7	25,5	27,6	23,8
Th	795	805	820	890		935	1030	1010	1140	830	1095	1020
Fb	216	192	261	329		437	261	261	275	176	198	253
TEG r	3,5	4,5	2,5	4,0		4,5	3,5	5,5	5,0	5,0	4,5	4,0
k	1,0	1,5	1,0	2,0		2,0	1,0	1,5	1,0	1,0	1,5	1,0

Herrn Prof. Dr. Dr. h. c. G. Dirksen danke ich sehr herzlich für die Überlassung des Themas und für die Förderung der Arbeit.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Dr. K. Heinritzi für die engagierte und tatkräftige Unterstützung bei der Planung und Durchführung der Untersuchungen sowie für die wertvollen Anregungen bei der Niederschrift der Arbeit.

Herzlich danken möchte ich auch den Medizinisch-Technischen Assistentinnen und dem Pflegepersonal der II. Medizinischen Tierklinik für die stets freundliche und bereitwillige Hilfe.

Herrn Prof. Dr. K. Osterkorn danke ich für die Unterstützung bei der statistischen Auswertung der Ergebnisse.

Mein Dank gilt nicht zuletzt Herrn Prof. Dr. H. Berner für die Korrektur und Übernahme der Arbeit.

L E B E N S L A U F

Am 18. 10. 1960 wurde ich, Gerlinde Plank, als Tochter des Fabrikarbeiters und Landwirts Heinrich Plank und seiner Frau Maria Plank in Kelheim/Do. geboren.

1967 trat ich in die Grundschule Staubing-Weltenburg ein.

1971 wechselte ich auf das Donau-Gymnasium Kelheim über, das ich 1980 mit dem Abitur abschloß.

Von 1980 bis 1986 absolvierte ich das Studium der Tiermedizin an der Ludwig-Maximilians-Universität München. Die Approbation als Tierärztin erhielt ich im März 1986.

Mit der Anfertigung der vorliegenden Arbeit bin ich seit Februar 1986 beschäftigt.

Seit Juni 1986 arbeite ich als wissenschaftliche Hilfskraft an der Klinik für Innere Krankheiten der Schweine der II. Medizinischen Tierklinik der Universität München.

